FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1966 N°

712

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

KUNTZ Daniel

Né le 19 Décembre 1932 à Paris, 15ème

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'OSTEODYSTROPHIE RENALE DE L'ADULTE

Président : M. de SEZE - Professeur.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549020_0023

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), ATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), ALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F.de), GENNES (L.de), HALPHEN (E.), AZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), OULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.) JENU (J.), RENARD (G.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), ERNE (J.).

DOYEN ..... Gaston CORDIER.
1er ASSESSEUR ..... (Daniel BARGETON
2ème ASSESSEUR ..... (Paul CASTAIGNE

I- PROFESSEURS

I°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
"	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
"	DOGNON (A.)
"	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine Légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie Chirurgicale	LAURENCE (G.)
"	KUSS (R.)
"	VERNE (J.M.)
Pathologie exotique	N....
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
"	BRICAIRE (H.)
"	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N....
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
"	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
"	PARROT (J.)

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

	MM.
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) DREYFUS (J.Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) ROUCAYROL (J.Cl SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L) GOUGEROT (L.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
" " (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
Cliniques Chirurgicales (Beaujon	LORTAT-JACOB(J/K)
"	N...
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) ...	MERLE d'AUBIGNE (R.)
" " " " (Foch)	PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades ...	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)..	DEGOS (R.)

MM.

Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (St-Anne).	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales (Bicêtre	DEPARIS (M.)
(Broussais	MILLIEZ (P.)
(Cochin	BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
(Lariboisière	SEZE (S.de)
(Pitié	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine	BOUDIN (G.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades).	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales ..... (Baudelocque	LACOMME (M.)
(Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....	OFFRET (G.)
" " (Cochin).....	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI(P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
" " (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
" " (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
" " (Pitié)	RAMBERT (P.)
" " (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

	MM.
Hématologie	ANDRE (R.) BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.) BOUR (H.) CABROL (Ch.) GROSSIORD (A.) LAMBLING (A.) LAUNAY (Cl.) PAYET (M.) PERRAULT (M.) SIGUIER (F) WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.) ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II- PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGER (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES : MM.

actériologie ..... HAUDUROY (P.) Pr.s.ch

athologie chirurgicale ..... RUDLER (J.) Pr.s.ch.

IV- PROFESSEUR ASSOCIE

tatistique médicale et épidémiologique ..... SCHWARTZ (D.)

.
. .

ecrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

onseillers administratifs ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)
M. FAYE (R.)

onservateur dn chef de la Bibliothèque
onservateur du Musée d'Histoire de la médecine ..... } M. le Docteur HAHN (A.)

onservateurs ..... (Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

ibliothécaires ..... (Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
(Mlles DUROZOY (M.F.),
(ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

A MA MERE

A MON PERE

Je leur dois tout

A MA FEMME

A TOUS MES AMIS

A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur S. de SEZE

Professeur de Clinique Médicale à
la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous confier ce travail

La qualité de son enseignement constitue un exemple pour tous.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre sincère admiration.

A Monsieur le Professeur F. COSTE

Chef de Service de la Clinique Rhumatologique de l'Hôpital Cochin.
Membre de l'Académie de Médecine.
Médecin des Hôpitaux de Paris.
Officier de la Légion d'Honneur.

Notre premier Maître en Rhumatologie.
Il a su nous faire aimer cette spécialité.
Nous lui exprimons toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur agrégé G. RICHET

Médecin des Hôpitaux de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

Sa sévérité intellectuelle n'a d'égale que son intégrité.

Nous essaierons de ne jamais oublier l'exemple qu'il nous a donné.

A Monsieur le Professeur F. DELBARRE

Médecin des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il a su nous communiquer son enthousiasme pour la recherche médicale.

Nous lui en sommes profondément reconnaissant.

A Monsieur le Docteur A. RYCKEWAERT

Médecin des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

Ses conseils nous ont permis de mener à bien ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse affection.

A Monsieur le Professeur DEPARIS

Professeur de Clinique Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris.
Médecin des Hôpitaux de Paris.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Sa bonté est connue de tous.
Sa rigueur clinique suscita notre admiration.

A Monsieur le Professeur agrégé E. HOUSSET

Nous lui exprimons l'assurance de notre attachement.

A Monsieur le Professeur F. SIGUIER

Médecin des Hôpitaux de Paris

Il fut notre dernier maître d'externat. Tout notre internat fut empreint de son enseignement.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre sincère admiration et l'assurance de notre fidélité.

A Monsieur le Docteur A. SARRAZIN

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qu'il trouve ici le témoignage de notre attachement.

A Monsieur le Docteur G. MANIGAND

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qu'il soit assuré de toute notre amitié.

A Monsieur le Professeur agrégé M.F. KAHN

Sa rigueur morale nous rend très précieuse son amitié.

A Monsieur le Docteur P. ORDONNEAU

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris

Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur D. HIOCO

Directeur scientifique du Centre
A. LICHTWITZ, groupe de recherches
de l'I.N.S.E.R.M.

La valeur des documents qu'il nous a fournis nous a permis de réaliser ce travail.

Qu'il trouve ici l'assurance de toute notre reconnaissance.

Nous remercions :

Madame le Docteur L. MIRAVET

Chargée de Recherches à l'I.N.S.E.R.M.

Madame M. GRISON

Chargée de Recherches à l'I.N.S.E.R.M.

Monsieur le Docteur Ph. BORDIER

Chargé de Recherches à l'I.N.S.E.R.M.

Madame le Docteur H. MATRAJT

Attachée de Recherches à l'I.N.S.E.R.M.

Madame A. LANDRON

Attachée de Recherches à l'I.N.S.E.R.M.

Leurs connaissances techniques et leurs conseils nous ont été indispensables, qu'ils soient assurés de toute notre amitié.

Nous remercions Madame le Docteur VERGER

dont les conseils et les documents anatomo-pathologiques nous ont été particulièrement utiles.

Nous remercions :

Mademoiselle F. de LAPASSE, Bibliothécaire

Mesdemoiselles P. LE GUELEC (
(Secrétaires
F. FORGEOT (

Leur contribution à la rédaction de ce travail ne les a pourtant jamais départies de leur bonne humeur.

Nous remercions les LABORATOIRES SANDOZ pour leur contribution à l'exécution de ce travail.

Travail effectué avec l'aide de l'I.N.S.E.R.M.
(Dr E. AUJALEU)

Centre André LICHTWITZ

Directeur des activités cliniques :

Professeur S. de SEZE

Directeur Scientifique : D. HIOCO

Chargé de Recherches : M.F. KAHN

A la Clinique Médicale de l'Hôpital Lariboisière
(Professeur S. de SEZE)

P L A N

I- DEFINITION

II- HISTORIQUE

III- ETIOLOGIE

IV- OBSERVATIONS PERSONNELLES

V- DESCRIPTION DU SYNDROME CLINIQUE

VI- DESCRIPTION ANALYTIQUE DU SYNDROME RADIOLOGIQUE

VII- ANATOMIE PATHOLOGIQUE : Os et autres tissus ou organes.

VIII- FREQUENCE ET ASSOCIATION DES DIFFERENTES LESIONS : Essai de synthèse.

IX- SYNDROME BIOLOGIQUE.

X- PHYSIOPATHOLOGIE.

XI- TRAITEMENT.

XII- CONCLUSIONS.

D E F I N I T I O N

Nous étudierons dans le cadre des ostéodystrophies rénales de l'adulte, les lésions osseuses observées cliniquement, radiologiquement ou histologiquement au cours de l'insuffisance rénale chronique quel que soit son type.

Cette définition exclut les altérations osseuses observées au cours des différentes tubulopathies chroniques.

H I S T O R I Q U E

En 1883, R.C. LUCAS (122) décrivit pour la première fois l'association d'un rachitisme à une néphropathie. Il méconnaissait toutefois les rapports pouvant exister entre les deux affections.

Au début du XXème siècle de nombreux auteurs, notamment en Grande Bretagne, étudient chez l'enfant et l'adolescent les relations entre la néphropathie et les troubles du squelette. Ils créent ainsi le terme de rachitisme rénal ou de nanisme rénal. Chez l'adulte cependant le rôle de l'insuffisance rénale sur les troubles osseux reste plus longtemps méconnu.

HAMPERL et WALLIS écrivent en 1933 (78) que le rachitisme rénal n'a pas d'équivalent chez l'adulte.

Pourtant BERGSTRAND observe en 1931 (12) deux cas d'atteinte osseuse chez deux hommes de 17 et 59 ans, porteurs de glomérulo-néphrite chronique. BERGSTRAND écrit à ce propos : "il est vraisemblable que l'on puisse trouver dans la glomérulonéphrite des modifications du squelette puisque, comme on le sait, le métabolisme du calcium est troublé dans cette maladie".

En 1936, MACH et RUTISHAUSER (127), intoxiquent deux chiens au nitrate d'uranyle. Les deux chiens présentent rapidement une insuffisance rénale toxique, très grave, avec altérations osseuses et perturbations biologiques, notamment acidose, hypocalcémie, hyperphosphorémie. Ces données expérimentales sont rapprochées par les mêmes auteurs de 5 observations anatomo-cliniques de sujets décédés d'affections rénales. Les auteurs soulignent à ce propos : "qu'à des trou-

bles humoraux identiques correspondent des altérations du squelette identiques chez l'animal et chez l'homme". Ils soulignent déjà un fait important : le rôle de la durée de l'affection rénale dans le déterminisme et l'importance des lésions osseuses.

En 1937, ALBRIGHT, DRAKE et SULKOWITCH (3) décrivant le cas d'un adulte porteur d'une I.R.C. et présentant une acidose métabolique, des calcifications métastatiques des tissus mous, une hyperplasie des glandes parathyroïdes et des altérations osseuses, strictement superposables à celles de l'hyperparathyroïdisme primitif. Ils créent alors le terme de "renal osteitis fibrosa cystica".

D'autres auteurs ont insisté sur les lésions d'hyperparathyroïdisme allant même jusqu'à considérer ce type de lésions comme uniquement lié à l'hyperparathyroïdisme réactionnel.

En 1943, LIU et CHU (121), étudient dans des conditions métaboliques rigoureuses 5 nouveaux cas et créent le terme d'ostéodystrophie rénale pour souligner la variabilité des lésions osseuses retrouvées au cours de l'insuffisance rénale chronique.

En 1943, FOLLIS et JACKSON (60), en 1944, BERNER (13) publient de remarquables études anatomo-pathologiques.

GILMOUR en 1947 (62) étudie les rapports entre lésions osseuses et volume des parathyroïdes.

LIEGEOIS et DERIVAUX (120), PLATT (155) apportent des arguments de pathologie comparée en étudiant les ostéodystrophies au cours de l'insuffisance rénale chronique du chien.

CRAWFORD, DENT, LUCAS, MARTIN et NASSIM en 1954 (31) insistent sur la relative fréquence d'un troisième type d'altération osseuse : l'ostéosclérose.

STANBURY en 1957 (194), à partir de 25 dossiers d'ostéodystrophie rénale recueillis en 8 ans à Manchester, émet l'hypothèse suivante : "l'ostéodystrophie rénale est une maladie d'évolution chronique, elle peut comporter plusieurs types de lésions, probablement de pathogénie variable. Ces différents types sont d'intensité variable chez différents malades. Chaque type peut survenir seul ou s'associer de façon variable, et tout au long de l'évolution un type de lésion osseuse peut se transformer en un autre type".

LICHTWITZ et son école en 1958 (110-111-112), étudient le métabolisme phospho-calcique au cours de l'insuffisance rénale chronique et rapportent plusieurs cas avec altération osseuse.

DENT, HARPER et PHILPOT en 1961 (42), analysent les possibilités thérapeutiques de l'ostéodystrophie rénale.

STANBURY et LUMB en 1962 (199), dans un travail remarquable insistent à nouveau d'une part sur la variabilité des lésions osseuses, d'autre part sur le concept de résistance à l'activité vitaminique D, concept déjà formulé en 1943 par LIU et CHU (121).

Parallèlement à ces études cliniques, de nombreux travaux sont entrepris pour tenter d'interprêter les différents types d'altérations osseuses.

MACH et RUTISHAUSER (127-128) soulignent les premiers le rôle de l'acidose métabolique.

PAPPENHEIMER (151), puis BAKER en 1945 (9) constatent une hyperplasie parathyroïdienne, après avoir créé une insuffisance rénale expérimentale. D'autres auteurs PATT et LUCKHARDT (152), SELYE en 1942 (188), PLATT en 1950 (154), constatent des faits superposables.

YENDT, CONNORD et HOWARD en 1955 (216) comparent chez le rat rachitique, le pouvoir calcifiant du sérum de sujets normaux et de sujets urémiques.

LICHTWITZ en 1960 (114-115), STANBURY en 1962 (199), COHEN, GONICK, COBURN et RUBINI en 1964 (28), constatent par bilan métabolique ou étude isotopique, un déficit majeur d'absorption intestinale du calcium chez les insuffisants rénaux. KESSNER et EPSTEIN en 1963 (93) et 1965 (94), confirment expérimentalement chez le rat cette carence d'absorption calcique. ROTH en 1963 (173), étudie les altérations anatomo-pathologiques des glandes parathyroïdes au cours des différents types d'hyperparathyroïdisme. Il souligne à ce propos la difficulté, voire l'impossibilité du diagnostic différentiel des hyperplasies parathyroïdiennes primitives ou secondaires.

OBSERVATION N°1 - Mme BEN... Germaine, 54 ans en 1964.

Histoire de la maladie : insuffisance rénale chronique de longue date par néphropathie glomérulaire.

A 9 ans (en 1918) : protéinurie ;
oedèmes des membres inférieurs.

Depuis cet âge jusqu'en 1957 : protéinurie intermittente, sans autre signe.

En 1957 : HTA à 21-22 mmHg de maxima.

De 1957 à 1963 : épisodes infectieux divers avec syndrome oedémateux des membres inférieurs récidivant.

En 1963 le Docteur ISRAEL découvre une azotémie à 1,35 g/litre associée à la protéinurie. Malgré le traitement symptomatique, l'azotémie reste élevée et la malade est adressée au Professeur RICHET début janvier 1964.

L'examen à l'entrée découvre :

Une malade pâle présentant un souffle systolique bien perçu dans toute l'aire précordiale, s'accompagnant de dyspnée d'effort.

A noter, aucune douleur osseuse sauf peut être une discrète douleur à la mobilisation du membre inférieur gauche.

L'examen radiologique ne révèle pas de déminéralisation diffuse mais une fissure de Looser sur la branche ischio-pubienne gauche.

Sur les radiographies des mains une résorption sous-périostée indiscutable des phalanges moyennes.

Bilan biologique

SANG

GR x 1000	2.200	3.620
Protides g/l	70	70
Urée g/l	1,70	1,90
Ionogramme mEq/1000		
Cl "	105,5	103
Na "	135	137
K "	3,1	4
RA "	14	15
Ca mg/l	61	60
P mg/l	28	55

URINES

Albumine g/24 h	0,60	1,1
Ca mg/24 h	60	-
P mg/24 h	165	345

COMMENTAIRES :

Ostéomalacie survenant au cours d'une I.R.C. ancienne par néphropathie glomérulaire datant vraisemblablement de l'enfance.

Un point particulier reste à discuter : l'existence de lésions radiologiques évoquant une réaction hyperparathyroïdienne alors même que la calcémie reste très basse.

OBSERVATION N°2 - Mme CAMP... Lucie

Histoire clinique : la patiente est en bonne santé jusqu'en 1950. On ne relève en particulier aucun antécédent pathologique notable.

En 1950 à 55 ans à la suite d'une chute, apparition de douleurs osseuses, d'intensité progressive, siégeant surtout au niveau du rachis, du bassin, des membres inférieurs conditionnant une démarche "en canard".

En 1953 les douleurs sont exagérées au moindre mouvement confinant la malade au lit.

En Mars 1954 :

lère hospitalisation à la Salle Trousseau (Service du Pr de SEZE) où l'on constate pour la première fois :

- HTA à 20,5 - 11 mmHg
- une urée à 0,85 g/litre avec clearance de l'urée diminuée

L'examen radiologique découvre :

- un aspect délavé et sale "du rachis"
- des fissures de Looser-Milkmann bilatérales à l'union col diaphyse fémorales.

Biopsie de crête iliaque.

Examen histologique le 29 Mars 1954

Le tissu osseux prélevé est le siège d'un remaniement important aboutissant à la formation de travées d'épaisseur très inégales. Ces travées osseuses sont toutes bordées d'un large liseré ostéoïde.

La moelle est dans l'ensemble adipeuse et hématopoiétique et, dans certains espaces médullaires, elle est fibreuse et très vascularisée.

On retrouve dans la coupe un certain nombre d'ostéoclastes, le plus souvent logés dans les lacunes de Howship.

Conclusion : ostéomalacie importante avec remaniement osseux actif.

Le bilan biologique est également en faveur d'une ostéomalacie. Initialement le diagnostic d'ostéomalacie d'apport est porté et un traitement par la vitamine D entrepris : à raison de 600.000 UI tous les 2 jours.

2 mois plus tard : la fonction rénale s'est légèrement aggravée :

- la calcémie reste basse < à 90 mg/litre
- la calciurie reste effondrée

Cependant une nette amélioration clinique est constatée en Juin et Juillet 1954 :

- les douleurs ont pratiquement disparu ;
- l'impotence a régressé ;
- les fissures de Looser ont disparu.

A sa sortie en Juillet 1954 l'ostéopathie a pratiquement disparu seule persiste l'insuffisance rénale.

D'août à octobre 1954 la malade prendra le 1er mois : Stérogyl 15

En octobre 1954 : l'ostéopathie est stabilisée, aucune douleur, aucune gêne fonctionnelle n'est notée :

- la calcémie est à 95 mg/litre ;
- la phosphorémie 45 mg/litre ;
- la calcémie reste basse < 50 mg/litre.

On suspend alors toute thérapeutique.

En juillet 1963, 2ème hospitalisation pour brusque poussée azotémique 2,50 g/litre et hypertension : 22-12 mmHg

L'examen radiologique retrouve l'aspect délavé du squelette mais aucune strie de Looser n'est cette fois constatée.

En octobre 1963 : complication neurologique avec crises convulsives et bientôt état comateux.

Vérification autopsique

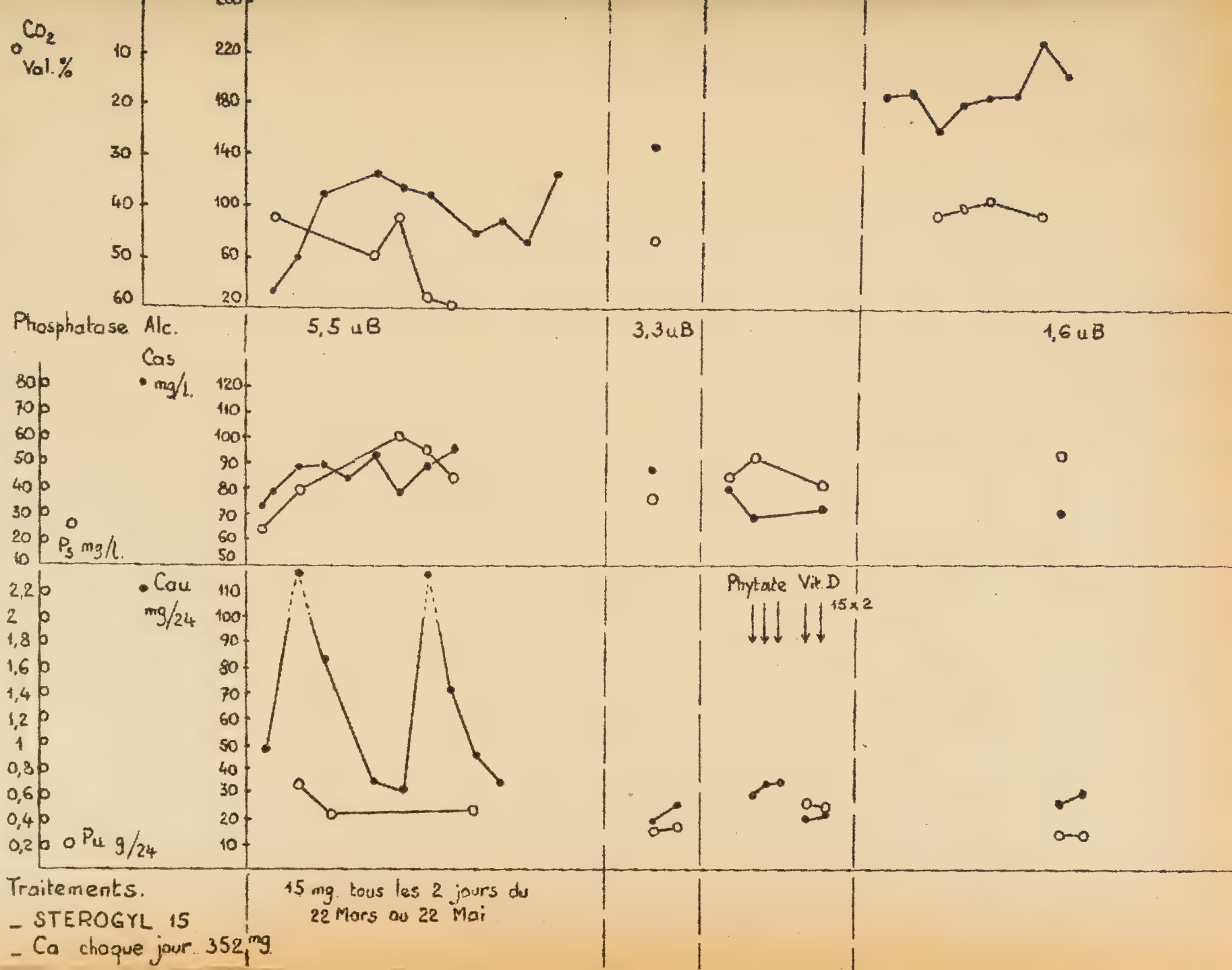
Atrophie rénale considérable : rein droit 50,5 g
rein gauche 82 g

EN RESUME :

- Syndrome ostéomalacique constitué en 4 ans compliquant une insuffisance rénale chronique dont l'ancienneté est impossible à préciser.

- La stabilisation de l'ostéopathie est obtenue en 8 mois. Au cours de ces 8 mois la malade a reçu de fortes doses de vitamine D atteignant au maximum 600.000 UI tous les 2 jours durant 2 mois (22 Mars-22 Mai 1954). L'amélioration clinique a été indiscutable, malgré une discrète aggravation de la fonction rénale et l'absence de modification du syndrome biologique. 9 ans plus tard décès dans un tableau de poussée terminale d'insuffisance rénale chronique alors que l'ostéopathie semble stabilisée du moins radiologiquement.

Me Camp... Lucie Bilan biologique de 1954 à 1963
Observ. n° 2



Traitements.
- STEROGYL 15
- Ca chaque jour 352 mg

15 mg. tous les 2 jours du 22 Mars au 22 Mai

OBSERVATION N°3 : Mme CAR... Irma, alors âgée de 67ans

Est hospitalisée à l'Hôpital de St-Denis dans le Service du Dr ALBAHARY le 23-1-64 pour : dorsalgies et altération de l'état général notamment asthénie et amaigrissement.

La malade souffrait depuis 1 an de dorsalgies basses en ceinture augmentées par le moindre mouvement. D'autre part de douleurs abdominales mal précisées, d'horaire vague s'accompagnant de nausées et d'anorexie.

En Avril 1963, elle consulte son médecin qui demande des radiographies du rachis dorsal découvrant un aplatissement de D12 et L1. La radiographie d'estomac également demandée était normale.

Le traitement symptomatique n'améliorant pas la malade, celle-ci est hospitalisée.

A l'entrée ;

- malade pâle et fatiguée ;
- la T.A. est à 13-8 mmHg ;
- le rachis dorsal est douloureux dans son ensemble ;
- le reste de l'examen est sensiblement normal.

Antécédents :

- éthylisme chronique vraisemblable ;
- hospitalisée à l'hôpital Beaujon 1 an avant (Service du Professeur AZERAD) où l'on avait constaté : une azotémie élevée à 3 reprises (1,90, 165 et 1,15 gr/l)

A noter surtout que la malade prenait de la Véganine alternée avec de l'Aspro depuis huit ans de façon intermittente et depuis 1 an de façon quotidienne.

En 1948 : hospitalisée 2 fois à Beaujon pour intervention sur le périnée. La malade signalait à cette époque une incontinence d'urine.

En 1956 : hospitalisée 5 semaines à Beaujon pour paraplégie spasmodique ayant régressé, dont l'étiologie n'a pu être précisée.

Examens biologiques (voir courbes)

- dès l'entrée une anémie intense est retrouvée ;

- le 7/111/64 on découvre une urée à 1,70 g/litre avec acidose hyperchlorémique ;

- et pour la lère fois une calcémie très basse : 67 mg/l.

- les examens urologiques notamment la cystoscopie sont normaux.

L'examen radiologique découvre :

- une déminéralisation diffuse avec aspect flou, comme délavé du bassin et du rachis lombaire de face ;

- un aspect légèrement biconcave des corps vertébraux lombaires avec diminution de hauteur du corps vertébral de L1 ;

- une fissure de LOOSER en voie de consolidation au niveau de la branche ischio-pubienne gauche ;

- peut être une autre fissure de LOOSER de la 2ème côte droite.

Biopsie osseuse pratiquée en Mars 1964 par le Dr BORDIER :

- Technique : crête iliaque : os non décalcifié
coloration : solochrome cyanine
bleu de toluidine

- Résultats : les 2/3 environ du volume osseux sont faits de bordures ostéoïdes avec très nombreux ostéoblastes. Les signes de résorption sont très discrets.

Conclusion : aspect d'ostéomalacie intense.

La ponction biopsie rénale n'a pu être pratiquée en raison d'une tendance hémorragique importante s'étant manifestée à la lère tentative de piqûre.

COMMENTAIRE :

Au total, chez une femme de 67 ans, découverte d'une insuffisance rénale chronique avec acidose hyperchlorémique ; anémie importante.

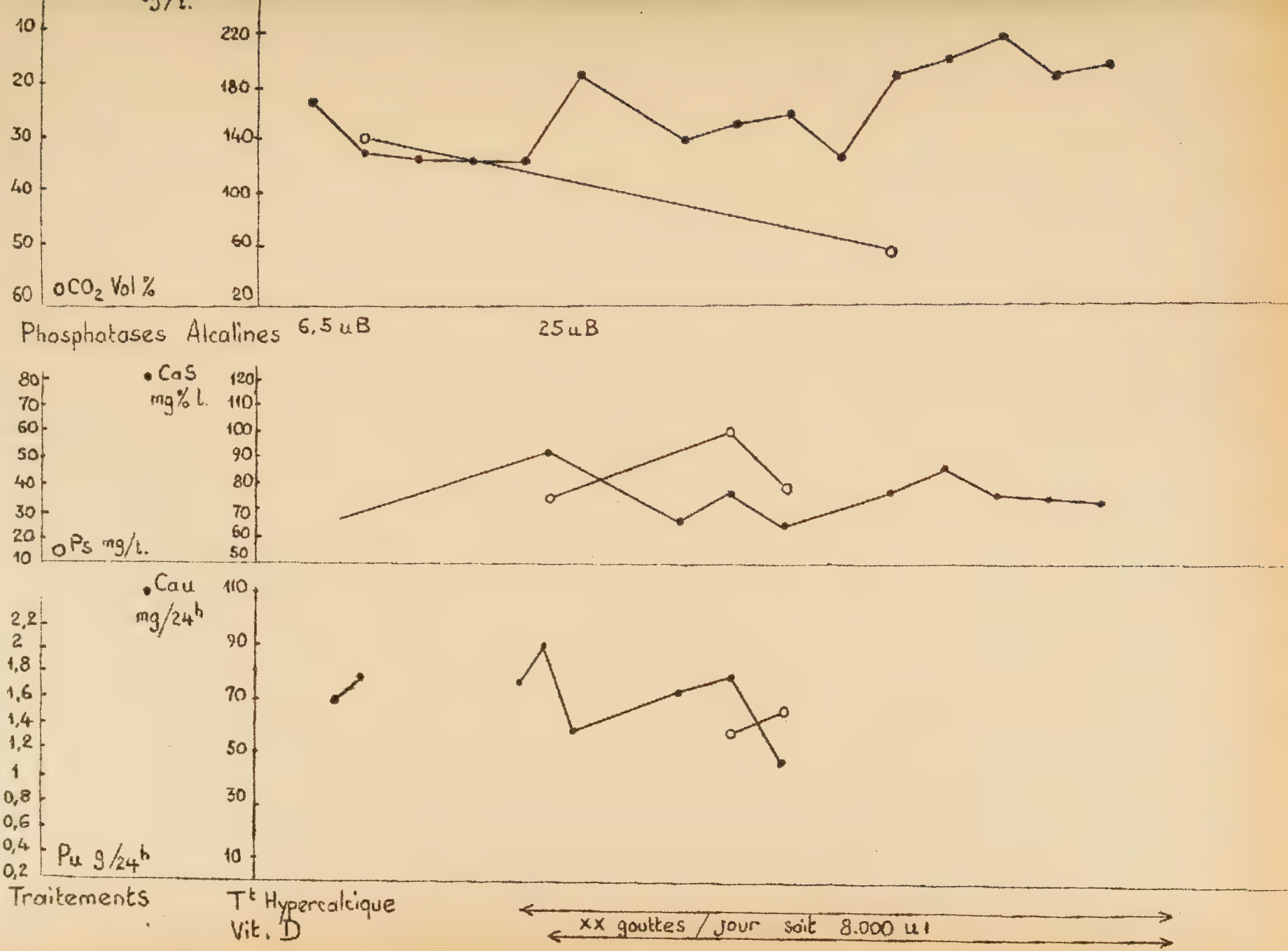
L'hypothèse d'une néphropathie interstitielle est vraisemblable quoique non démontrée. En sa faveur plaident :
- la tension artérielle normale ;
- la protéinurie très faible ;
- les antécédents ;
- l'incontinence d'urine ;
- enfin la prise d'un médicament contenant de la phénacétine durant un temps prolongé,

peuvent constituer des facteurs favorisants.

Cette insuffisance rénale semble avoir été relativement bien tolérée jusqu'en mars 1963 date à laquelle on constate pour la première fois une urée élevée.

Les anomalies radiologiques et biologiques sont en faveur d'une ostéomalacie confirmée par les examens biologiques et histologiques.

Mlle Carth... Irma Examens biologiques de février à octobre 1964
Observ. n° 3



OBSERVATION N°4 - Mme COCH... Rose, née le 26-11-1919

Histoire de la maladie

Hypertension artérielle connue depuis de nombreuses années. Présente en 1958 des hématuries associées à une azotémie à 0,85g est adressée à la Consultation du Professeur HAMBURGER.

L'insuffisance rénale est confirmée devant une clearance de l'urée à 29cm3/mm etrattachée à une polykystose rénale découverte à l'UIV et confirmée par l'UPR.

De 1959 à 1960 la malade va bien grâce au traitement symptomatique.

En Avril 1960 : poussée d'insuffisance rénale avec azotémie à 1,85 g rapidement résolutive.

En Juin 1962 : consultation à l'Hôpital Tenon où le Professeur RICHET constate, outre l'insuffisance rénale, une hypocalcémie à 60 mg avec phosphorémie à 80 mg/l.

1ère hospitalisation à Tenon en Juin 1962 durant laquelle la malade présente une arthrite aiguë du genou droit disparaissant en 10 jours, ayant fait discuter une arthropathie goutteuse.

2ème hospitalisation en Avril 1963 pour une crise identique du même genou. L'uricémie est à 82mg/l ; la colchicine est remarquablement efficace.

3ème hospitalisation en Décembre 1962 pour troubles digestifs importants rattachés à une hernie hiatale. En même temps : paresthésies des mains et des doigts évoquant une tétanie.

Le 30-1-1963 le Professeur RICHET remarque pour la première fois une fissure de Looser partiellement calcifiée sur la branche ischio-pubienne gauche qui existait déjà en Juillet 1962.

Le 7-2-1963 biopsie osseuse "os très remanié à corticale creusée de larges canaux de Havers et dont la spongieuse présente des travées épaissies, de largeur très inégales parfois cernées d'ostéoblastes volumineux et d'une bordure ostéoïde. Conclusion : image d'ostéodystrophie résultant d'une ostéomalacie.

4ème hospitalisation en Juin 1963 pour nouveau bilan.

5ème-6ème hospitalisation en février et mars 1964 durant l'été 63 la malade ne suit que très imparfaitement son régime et l'insuffisance rénale s'est à nouveau aggravée : la reprise du régime hygiéno-diététique en milieu hospitalier permet de contrôler à nouveau l'insuffisance rénale.

7ème hospitalisation en Juillet 1964 pour nouvelle poussée d'azotémie qui s'aggrave durant l'hospitalisation en même temps crise tétanique importante. Epistaxis, troubles digestifs et oligo-anurie. Le 3-IX-64. Cette poussée d'insuffisance rénale est jugulée en 15 jours et la malade part en convalescence le 31-X-64.

8ème hospitalisation en Mars 1965 pour bilan : l'insuffisance rénale s'est aggravée progressivement.

Nouvelle biopsie osseuse : os spongieux remanié, irrégulier avec aspects morts, alternant avec de l'os ostéoïde. Les travées sont de largeur très inégales avec des régions très étroites, alternant avec de larges bourrelets saillants. Elles sont d'autre part très rapprochées formant un réseau dense d'où la moelle normale est peu abondante.

Conclusions : remaniement osseux important avec condensation. L'insuffisance rénale étant à nouveau stabilisée le malade sort.

9ème hospitalisation le 23-VII-1965 pour manifestations tétaniques rattachées à l'hypocalcémie.

Intervention en ophtalmologie pour cataracte de l'oeil gauche, faisant discuter ses rapports avec les anomalies du métabolisme phospho-calcique.

Examens radiologiques :

1962 : fissures de Looser isolées de la branche ischio-pubienne gauche.

1963 : calcification partielle de la fissure sur la branche ischio-pubienne gauche.

Avril-Août 1965 : ostéosclérose indiscutable du bassin, de la colonne lombaire et dorsale, des phalanges moyennes 3ème, 4ème, 5ème, de la main droite.

L'ostéosclérose pouvait déjà être discutée sur les radiographies du bassin de 1964.

Bilan biologique (voir courbe observ. n°9)

COMMENTAIRES : Ostéodystrophie rénale ayant réalisé un syndrome ostéomalacique confirmé par l'examen radiologique et la ponction biopsie osseuse.

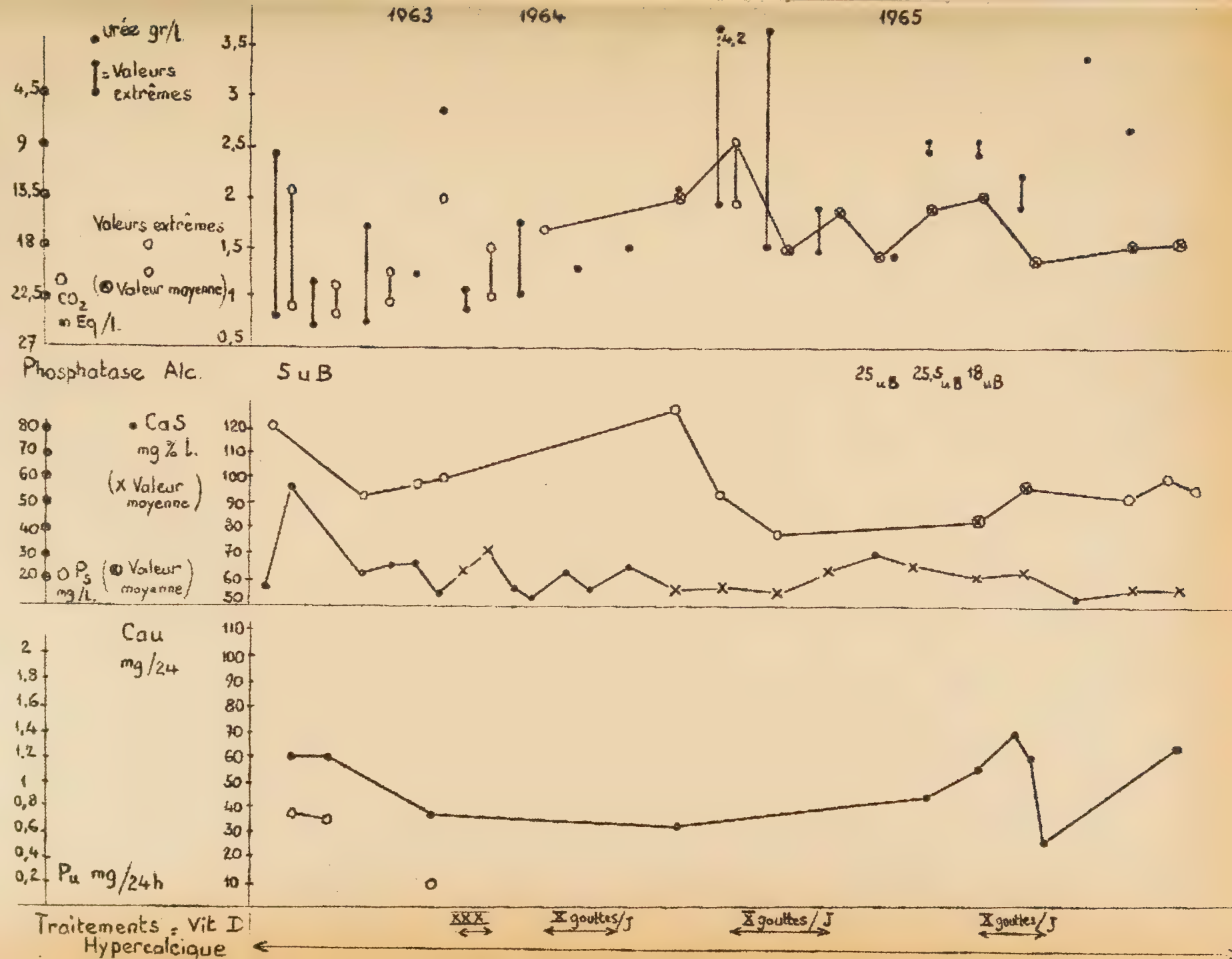
Cette ostéopathie est secondaire à une insuffisance rénale chronique très ancienne, elle même liée à une polykystose rénale.

Deux faits particuliers :

- la consolidation de la fissure de Looser malgré la stabilité du syndrome biologique, même sous vitamine D, il est vrai à faible dose ;

- l'évolution de l'ostéopathie vers l'ostéosclérose comme le laissaient prévoir la deuxième biopsie osseuse et les radiographies de 1965.

Me Coch... Rose
Observ. n° 4



OBSERVATION N°5 - Mme COR... Juliette.

née le 23-7-1923, caissière.

A 19 ans, en 1942, une protéinurie isolée découverte au troisième mois d'une première grossesse de l'ordre de 0,80g par litre. La dernière recherche de protéinurie avait été faite à l'âge de 12 ans à l'occasion d'une vaccination. Elle était négative.

La protéinurie est à nouveau vérifiée au cours d'une deuxième grossesse un an plus tard à l'âge de 20 ans.

En 1948, à l'âge de 25 ans, apparaissent des douleurs lombo-abdominales et des épisodes fébriles. Ces douleurs lombaires s'accompagnent de brûlures à la miction, n'ont pas de causes déclenchantes évidentes, évoluent par crises, cèdent aux antalgiques banaux.

A chaque crise sont associés des frissons et de la fièvre.

L'examen des urines permet de constater à cette époque :

- une protéinurie ;
- une bacillurie ;
- et une leucocyturie.

De 1948 à 1957, c'est à dire de 25 à 34 ans, des crises douloureuses locales abdominales gauches persistent elles sont toujours fébriles ; la protéinurie est toujours retrouvée et la colibacillurie est traitée à plusieurs reprises par la pénicilline et le Rufol ou par la Tifomycine.

En 1953, l'azotémie est mesurée, on note 0,60 g - 0,70 g par litre.

En Mai 1957, donc à 34 ans, apparait une première hématurie macroscopique qui dure deux mois. La malade consulte on fait une urographie intra-veineuse et on découvre la lithiase rénale gauche. Le rein gauche exclu par une hydronéphrose sus-jacente à l'existence d'un gros calcul pyélique et deux petits calculs dans sa région polaire supérieure.

La protéinurie, à cette époque, est de 1,80 g par litre, l'examen cyto-bactériologique du culot montre des coli-

bacilles, des entérocoques ; l'urée est à 0,80 g/l., la vitesse de sédimentation est à 35-76mm.

En résumé : depuis l'âge de 19 ans, il existe une protéinurie avec crises de coliques néphrétiques et affection urinaire depuis l'âge de 25 ans. L'insuffisance rénale semble remonter à l'âge de 30 ans et l'urographie intra-veineuse montre l'existence d'une lithiase rénale gauche.

IIème partie : Service du Pr HAMBURGER : hospitalisation en octobre 1957.

Bilan : la fonction rénale est diminuée ;

l'azotémie oscille autour de 0,50 g/litre ;

la clearance de l'urée est de l'ordre de 15 à 20 ml/mn ;

la P.S.P. : 14 %.

Dans les urines : leucocyturie.

Cette néphropathie ne s'accompagne pas de syndrome vasculaire.

L'U.I.V. n'injecte pas le côté gauche ; l'urétéro-pyélographie rétrograde montre un calcul pyélique, une hydronéphrose supérieure gauche, un défaut d'injection des calices inférieurs gauches tandis que l'U.P.R. droite est normale.

A cette époque :

- la calcémie est à 109 mg/l.,
- la phosphatémie à 30 mg ;
- les phosphatases alcalines à 4,5 U.B.

Une pyélotomie est décidée (Dr MICHON) en novembre 1957. On retire dn calcul constitué de : carbonates, d'oxalates, de phosphates, de calcium et de magnésium.

Les deux calculs caliciels inférieurs gauches ont été laissés en place.

Depuis cette époque, Mme COR... est suivie à la consultation du Professeur CROSNIER.

L'insuffisance rénale progresse un peu. Un retentissement vasculaire semble apparaître, d'abord au fond d'oeil, signe du croisement, puis stade II petite hypertension à 17/10 mmHg un an plus tard en 1961 : 21/11 mmHg.

A partir de 1960 et 1961 apparaissent les premières douleurs lombo-sacrées irradiant à la cuisse, une fatigabilité des membres inférieurs et des géodes osseuses, ce qui motive à nouveau l'hospitalisation de Madame COR... dans le service le 12 février 1962.

Examens cliniques au cours de cette hospitalisation.

2 faits importants :

1- En premier lieu : fatigabilité très importante des membres inférieurs rendant la marche pénible, déhanchée. La malade ne peut s'accroupir sans l'aide des membres supérieurs et ne peut se relever. Les mouvements des membres inférieurs (se coucher ou descendre du lit) sont lents, les jambes ne pouvant être décollées par exemple du plan du lit. La force musculaire segmentaire est diminuée à la racine des cuisses, plus à gauche qu'à droite, cette diminution intéresse tous les muscles de la racine de la cuisse ; mais la force musculaire segmentaire est normale au niveau de la jambe et des pieds, au niveau des membres supérieurs. Le tonus n'est pas modifié, les réflexes sont vifs, il n'existe pas de syndrome des fibres longues et il n'y a pas de troubles trophiques.

2- En 2ème lieu : les douleurs osseuses et ostéo-articulaires rendant la marche douloureuse, dans la région des plis des aines et des douleurs thoraciques gauches permanentes depuis un an (mai-juin 1961). La pression antéro-postérieure du thorax est douloureuse et la palpation des côtes révèle plusieurs points douloureux.

En résumé :

- diminution de la force musculaire au niveau des racines des membres inférieurs ;

- douleurs osseuses entraînant une impotence fonctionnelle marquée.

Examens radiologiques :

En 1961, les radiographies montrent déjà plusieurs géodes sur le cadre osseux, obturateur droit, une lacune sur le col fémoral gauche, plusieurs lacunes costales dont une soufflée, des lacunes multiples dans l'aile iliaque gauche. Reprenant ces radiographies et les comparant au squelette visible sur les urographies de 1957-1958 et sur le cliché thoracique de 1960, les néphrologues de Necker n'ont pas retrouvé des lésions osseuses à ces dates. Il existe toutefois un doute sur l'aspect de l'aile iliaque droite mais il faut insister sur le fait qu'aucun cliché antérieur à novembre 1961 ne montre les hanches, les branches ischio-pubiennes ou le col fémoral.

L'étude radiologique de février 1962 montre une aggravation certaine des lésions osseuses costales, une aggravation probable des lésions du cadre osseux du bassin. D'autres lésions sont apparues dans la plupart des os.

Il n'existe pas de résorption osseuse sous périostée sur les clichés des phalanges.

Examen anatomo-pathologique (biopsie osseuse du tibia droit lu par le Docteur NEZELOF). Il existe sur les coupes une ostéoclasie importante des zones entières, dépeuplées de lamelles ostéoïdes sont présentes, Ce qui est convaincant d'un état d'hyperparathyroïdie. Les coupes présentent des lésions fibro-ostéoclasiques tout à fait typiques.

Les lamelles osseuses sont grêles, étirées, bordées de très nombreuses cellules géantes. En quelques endroits, elles disparaissent totalement laissant sur place un tissu fibreux abondamment vascularisé, peuplé d'ostéoclastes dans lequel les dépôts d'hémosidérine sont très abondants.

Explorations biologiques (cf tableau)

A noter :

- en mars 1961 : une calcémie à 90 mg p.1000
- en janvier 1962 : calcémie à 90 mg pour une urée respectivement à 0,92 et 1 g 12/litre.

Devant cet aspect clinique : d'une part lithiase rénale gauche opérée en 1957 et qui n'a pas récidivé depuis (mais l'insuffisance rénale était déjà importante). D'autre part lésions osseuses d'allure géodique: l'exploration para-

thyroïdienne est décidée et confiée au Dr CHIGOT, à l'hôpital Trousseau. L'intervention est effectuée le 23 mars 1962 ; une exploration soigneuse de la loge thyroïdienne, des pédicules thyroïdiens gauche inférieur et droit inférieur ne permettent de découvrir aucune tuméfaction suspecte.

Le chirurgien décide d'ouvrir le lobe inférieur gauche qui présente une saillie et il y découvre une petite tumeur blanchâtre de consistance dure, pseudo-kystique à sa partie supérieure. Cette petite tumeur n'est en réalité qu'un nodule thyroïdien constitué de vésicules thyroïdiennes exclusivement. Six jours après cette intervention la calcémie est à 81 mg, la phosphatémie à 26 mg. Il existe une anémie à 3.400.000 et une hyperleucocytose à 12.400. De plus est apparue après l'intervention une dysphonie.

Le 14 Avril 1962, Madame COR... consulte Monsieur et Madame LIEVRE qui pensent que ces images radiologiques osseuses et les images histologiques de la biopsie sont toutes absolument caractéristiques et sans discussion de lésions d'hyperparathyroïdisme et confirment en tous points les conclusions du Docteur NEZELOF si bien que l'on est persuadé qu'une réintervention chirurgicale est nécessaire. Le seul point à discuter restant la voie d'abord. Il serait logique de recourir à une sternotomie médiane.

Une deuxième intervention est donc décidée par M. HAMBURGER.

Elle est confiée à Monsieur CHIGOT. L'intervention pratiquée le 16 Mai découvre dans la loge thymique droite, enfermée dans un épais lobe graisseux, une petite masse homogène d'un brun rosé clair de forme générale aplatie et triangulaire, de dimension 7/5/3 mm adhèrent au tissu voisin par de fins pédicules vasculaires. Ces petits vaisseaux paraissent partir de la région des deux artères thyroïdiennes inférieures.

A l'examen microscopique il s'agit d'un tissu glandulaire en petits acini de taille homogène faits de cellules assez petites à noyaux réguliers, l'ensemble donnant l'image d'une parathyroïde très compacte à cellules de taille nettement plus grande que la cellule parathyroïdienne normale, mais inférieure à ce qui se voit généralement dans les adénomes Le cytoplasme est peu colorable souvent clair en partie ou en totalité. Ces cellules généralement arrondies se groupent en petits acini assez irréguliers parfois centrés par un fin canalicule et entourés d'une mince lame conjonctive que double

ici et là une fine fibrille collagène. Certaines cellules prennent une forme cylindro-cubique autour d'une minuscule goutte de colloïde ou forment une véritable vésicule contenant une flaque de colloïdes plus volumineuse. La capsule est remarquablement mince et le tissu adipeux a complètement disparu; hormis une ou deux cellules, visibles en plein parenchyme, et d'un groupe de quelques cellules situées sous la capsule au voisinage d'une assez grosse veine, près de petits lobules faits de cellules plus petites et plus foncées qui sont un reste de tissu parathyroïdien normal.

En conclusion : il a été trouvé dans la loge thymique droite du tissu parathyroïdien hyperplasique fait de cellules principalement claires. En raison de son siège et du fait que le reste du tissu parathyroïdien n'a pas trop augmenté de volume, du fait que l'on retrouve un peu de tissu parathyroïdien normal sous la capsule on peut conclure qu'il s'agir d'un adénome (Madame LIEVRE).

Suites opératoires :

Dans les jours qui suivent l'opération, l'azotémie s'élève jusqu'à 2 grammes. On explique cette ascension par le refus complet de s'alimenter en raison de la fatigue et de douleurs gastriques non expliquées. Mais 8 à 10 jours après l'intervention, l'appétit reprend, l'état général est bientôt amélioré. La malade se lève le 30 Mai n'ayant plus depuis l'intervention souffert de douleurs osseuses, par contre, il est apparu les quinze derniers jours des fourmillements aux bouts des doigts, dans les orteils et dans les mollets. Ces fourmillements sont un élément nouveau que la malade n'avait jamais ressenti avant l'intervention. Au contraire, l'élément parétique constitué par la diminution de la force musculaire qui prédominait surtout sur les quadriceps a complètement disparu et Madame COR... pouvait lever les jambes sans difficulté sur le plan du lit.

L'hémiparésie laryngée complètement fixée à droite n'a toujours pas régressé le 6 Juin. Après 15 jours de convalescence elle revient dans le service de Monsieur le Professeur HAMBURGER, se plaignant essentiellement de vomissements depuis quelques jours, de fourmillements dans les doigts et les orteils. Elle a maigri de 3 kg pendant son séjour.

En fait, à l'entrée dans le service, l'ionogramme est peu perturbé, les fourmillements ne s'accompagnent ni de signe de Chwosteck ni de signe de Trousseau.

La discussion de ces paresthésies des quatre membres fait soulever l'hypothèse d'une hypocalcémie mais le dosage du calcium ionisé est normal à 51,6 mg et l'examen électrique est plutôt en faveur d'une polynévrite (cf tableau des examens biologiques jusqu'au 1er juillet 62).

Consultation du 16 Juillet 1962

Bon état général. A repris son travail. Nette reprise de l'appétit depuis l'opération. La faiblesse musculaire persiste toujours qui rend encore difficile la marche. Les paresthésies des membres inférieurs persistent toujours. La dysphonie est en nette régression.

Bilan de l'insuffisance rénale

L'azotémie reste élevée ; la réserve alcaline 38 volumes et la clearance 8 ml/mn. Leucocyturie 700.000.

Radios osseuses : les lésions ont tendance à une recalcification.

Calcémie 81 mg /l
Phosphorémie : 30 mg/l
Calciurie : 56 mg par 24 h
Phosphaturie : 2800 mg par 24 h
Protéinurie : 2,2 mg /24 h

Consultation d'avril 1963

L'état général s'est altéré. Il y a de nouveau des douleurs osseuses qui siègent en particulier au niveau des côtes des coudes, des crêtes tibiales. Ces douleurs osseuses sont d'apparition récente. Le déficit moteur et les racines des muscles de la racine des membres inférieurs persistent, se traduit par une gêne très importante à la marche.
Le Docteur LAPRESLE, consulté, conclut au diagnostic d'atteinte du neurone périphérique : polynévrite à forme pseudo-myopathique pour laquelle il n'y a d'ailleurs pas d'étiologie précise et pour laquelle il donne un traitement vitaminique B.

Tension artérielle : 16-10 mmHg

Leucocyturie : 300.000/m avec colibacilles dans les urines

Valeurs fonctionnelles rénales : inchangées avec urée : 1,25/g/l.

Clearance : 10 ml/m

Pas d'acidose hyperchlorémique.

Calcémie : 78 mg/l

Phosphatémie : 29 mg/l

Calciurie : 110 mg/24 h

Phosphaturie : 1500mg/24 h

Phosphatases alcalines : 38 U K.A.

Radios : il n'existe aucune nouvelle image géodique, mais les anciennes images ne semblent pas en voie de régression.

Consulte le Docteur GROSSIORD le 8-XI-63 et est hospitalisée à Garches le 12-XI-63 :

- durant cette hospitalisation on retrouve un discret déficit moteur au niveau des membres inférieurs, mais le Docteur GROSSIORD rattache l'essentiel de l'impotence fonctionnelle aux douleurs osseuses, il constate notamment une déminéralisation importante sur les radiographies du rachis lombaire s'accompagnant de tassements vertébraux ;

- la malade est alors adressée dans le Service du Professeur de SEZE le 25-1-64.

L'impotence fonctionnelle est très marquée, liée d'une part aux douleurs osseuses exagérées notamment par la pression des ailes iliaques des épineuses de D7 et D8, d'autre part à une diminution de la force musculaire siégeant à la racine des membres inférieurs.

L'examen radiologique montre une déminéralisation diffuse de tout le squelette avec tassements de L1, L2, L3 et D5

- aspect biconcave des vertèbres avec condensation des plateaux ;

- au niveau des os des extrémités il existe encore de multiples zones géodiques et des images d'amputation de la corticale ;

- par contre, l'on compare les clichés actuels à ceux pratiqués dans le service du Professeur HAMBURGER et l'on constate :

- un comblement partiel des zones ostéolytiques polymacro-géodiques des branches ischio-pubiennes et des ailes iliaques;

- une minéralisation presque totale des grandes encoches des crêtes tibiales.

Ainsi l'aspect radiologique évoque-t-il l'ostéoporose ou l'ostéomalacie bien que l'on n'ait pu mettre en évidence de fissures de Looser caractéristiques.

Biopsie osseuse : 8-2-1964, pratiquée au niveau de la crête iliaque droite :

Technique : os non décalcifié
inclusion : stratyl
coloration : bleu de toluidine
solochrome cyanine

Résultats : signes de résorption intense avec bords irréguliers des travées et nombreuses lacunes de résorption. Fibrose médullaire intense. Quelques appositions ostéoïdes.

Conclusion : remaniement osseux important évoquant l'ostéite fibreuse.

Explorations biologiques de janvier à septembre 1964 (voir tableau)

Explorations phospho-calciques complémentaires

- Bilan calcique (6 jours) (Ca ingéré (Ca fécal + Ca urines) = 936 - (664 + 31) = +241

- Bilan phosphoré : P ingéré (P fécal + P urines) = 933 - (305 + 260)= +368

Explorations Ca^{45} :

- Pool = 9 450 mg
- Turnover : 2 362 mg/j
- Ca excrété intestin : 83 mg/j
- Ostéolyse : 2 248 mg/j
- Accrétion : 2 007 mg/j
- Absorption intestinale vraie : 38 g /%

Perfusion calcique :

- 7,6 % du Ca perfusé est éliminé dans les urines
- Delta Ca S : 3 h = 18
- Delta Ps : 3 h = 0
- Delta Pu : 24h = -152

Bilan régime hypercalcique (Ca 3500 mlg/j) voir tableau

- Sous vit. D2 20.000 unités/j 10 jours = voir tableau
  60 jours = voir tableau

Type des Traitements	Ca S	Ca U	Ps	Pu	Urée
Contrôle	73	31	45	323	1,20
Ca 3.500/j	76	42	46	211	1,30
Vit.D : 20 000/U.I/j 10 jours	73	34	56	344	1,40
20 000/U.I/j 60 jours	78	64	54	352	1,30

Conclusion

1°- Evolution de la néphropathie

L'insuffisance rénale paraît actuellement fixée, sans retentissement vasculaire, avec azotémie de l'ordre d'un gramme/litre.

L'acidose a été ramenée à 40 mEq par les boissons alcalinisantes. Il n'y a pas d'hyperchlorémie.

2°- Ostéopathie et le métabolisme phospho-calcique

Les os sont douloureux et la cause d'une impotence fonctionnelle importante.

Certaines lésions contemporaines de l'hyperparathyroïdie adénomateuse ont disparu, d'autres plus nombreuses ne sont qu'incomplètement réparées ; d'autres enfin sont inchangées.

Il n'y a pas de nouvelles lésions géodiques.

L'opacité radiologique reste insuffisante.

La calcémie est basse : 73 mg plus basse en moyenne qu'avant l'adénomectomie.

La phosphatémie est plus élevée qu'avant l'adénomectomie.

La calciurie n'a pas changé.

La phosphaturie est sensiblement plus basse maintenant.

Les phosphatases alcalines sont élevées.

L'analyse cinétique dégage la notion d'un métabolisme osseux très actif où l'ostéolyse l'emporte sur l'accrétion ; l'absorption intestinale est diminuée à 38 % (normale 50 à 55 %) mais cependant moins abaissée que l'on a coutume de l'observer au cours des grandes insuffisances rénales.

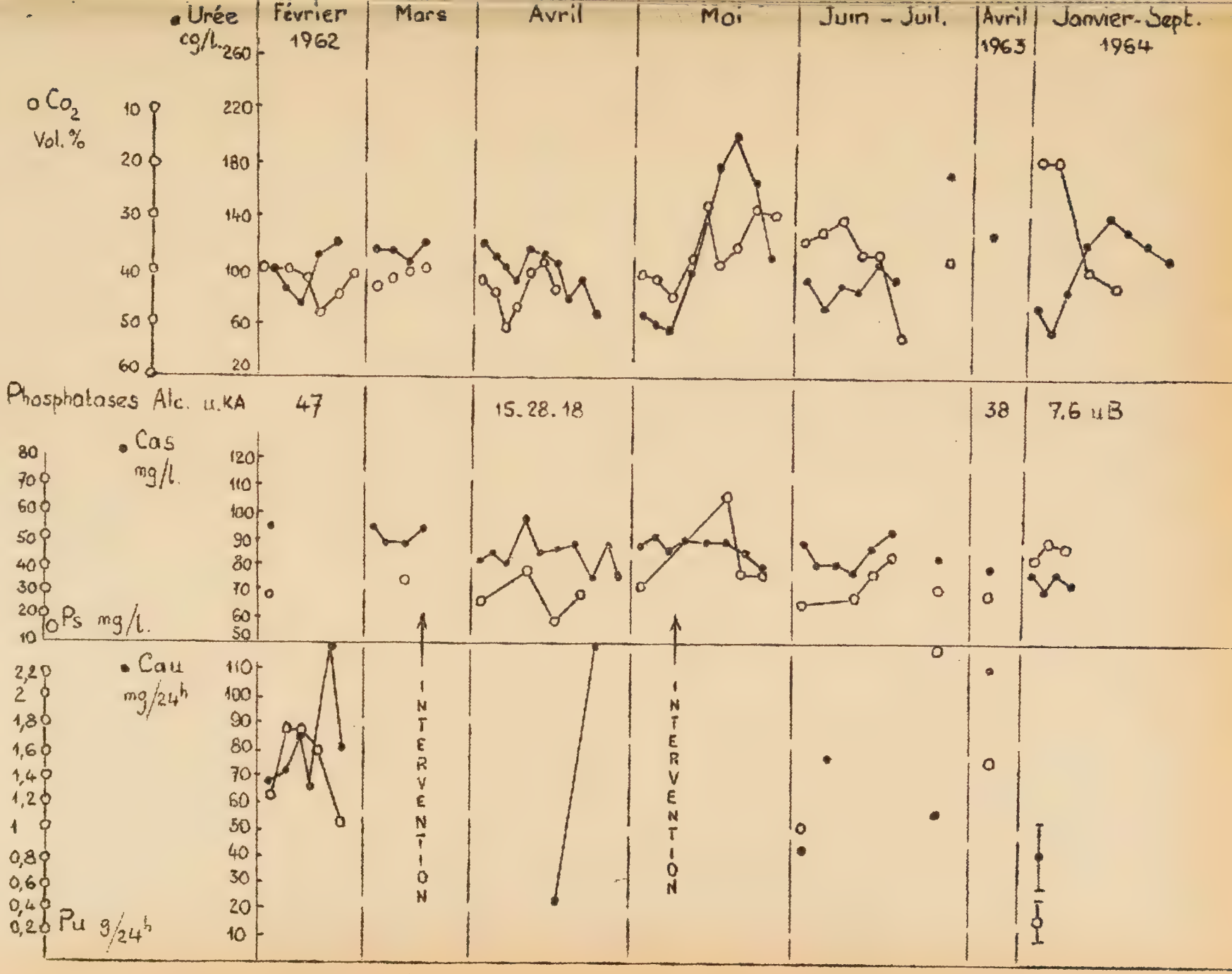
1- L'hypothèse d'une récidive de l'hyperparathyroïdisme primitif est peu probable en raison des taux actuels de la calcémie, de la phosphatémie et de la phosphaturie comparés à ce qu'ils étaient avant l'adénomectomie.

2- Les signes d'hyperfonctionnement parathyroïdien existent très nets, marqués surtout par un pool, un turnover, une ostéolyse, accrus et une absorption intestinale du calcium moins basse que ne le voudrait la néphropathie.

Cet hyperfonctionnement parathyroïdien peut s'intégrer dans le cadre d'une ostéodystrophie rénale.

Un apport calcique quotidien à 1500 mg, l'alcalinothérapie et la vitaminothérapie entreprise à dose très faible 20 000 U/j et étroitement surveillée, ne semblent pas élever l'azotémie mais ont déjà sensiblement réduit douleurs et impotence clinique, cependant les signes biologiques sont peu modifiés.

Mlle J. Cor... Bilan biologique de février 1962 à septembre 1964
Observ. n°5



OBSERVATION N° 6 - Mme DES... Simone.

Malade née le 22 Avril 1924 (décédée en Novembre 1964 à son domicile).

Adressée dans le Service du Professeur RICHET par le Professeur DUFOUR pour : lithiase coralliforme.

Histoire

En 1940 : crises de coliques néphrétiques gauches avec :

- frissons et fièvre ;
- pollakiurie nocturne ;
- pyurie à colibacille.

En 1944, 45, 46 des crises de coliques néphrétiques droites typiques avec à l'U.I.V. : lithiase rénale droite.

21 Mai 1946 : 1ère intervention : néphrostomie gauche pour hydronéphrose.

30 Juillet 1946 : 2ème intervention : pyélotomie droite ablation de calculs qui se révèlent être des phosphates.
A cette époque :

- l'urée était normale ;
- la T.A. était normale.

En 1947 : 1ère grossesse, au 8ème mois anurie calculeuse avec azotémie à 3,50 g/litre.

Accouchement par césarienne : le lendemain de l'intervention élimination d'un calcul. La diurèse reprend, la pyurie persiste.

1948-49 : 2 grossesses normales, à la 2ème grossesse on note la notion d'HTA avec lésions du fond d'oeil.

De 1949 à 52 : pyurie.

En 1952 nouvelle intervention par le Docteur DUFOUR sur le rein droit (8-7 1952). Ablation incomplète des calculs.

De 1952 à 1954 : pyurie persistante entraînant des traitements antibiotiques plus ou moins efficaces.

1954 : 4ème grossesse, sans complication.

1957 : 5ème grossesse.

Brutalement surviennent des oedèmes aux membres inférieurs et à la face avec protéinurie et maxima de TA à 22mmHg.

En même temps l'urée est à 1 g/litre. Grâce au régime l'azotémie descend à 0,60 g/litre.

De 1957 à 1962 : l'azotémie se situe vers 0,80 g/litre. La T.A. autour de 20 mmHg de maxima.

En Octobre 1962 ; aggravation de l'I.R.C. au décours d'une nouvelle crise de coliques néphrétiques.

Les Rx d'abdomen sans préparation montrent une lithiase coralliforme du rein droit.

Le 12-12-1962 la malade est hospitalisée à Tenon (Service du Professeur DUFOUR) où l'on confirme l'I.R.C. devant l'anémie, l'urémie à 1,40 g/litre et l'absence de sécrétion du rein gauche par division des urines.

La malade est hospitalisée dans le service du Professeur RICHET le 15-12-1962.

A l'examen clinique on note :

- une dyspnée d'effort ;
- un souffle pré-systolique ;
- une masse lombaire droite dure et douloureuse.

Bilan biologique du :

15 décembre au 10 janvier 1963

Sang

GR x 1000	3.450	3.760	2.630		3.040
Urée g/l	1,60	1,95	1,50	1,20	1,10
Protides g/l	72	74	63	55	64
Ionog. (mEq/l)					
Cl "	115,5	93	110	105,5	103
Ma "	135	126	137	135	133
K "	4,6	4,2	4	3,9	3,8
RA "	15	14	14,5	17	18,5

Clearance de l'urée : ml/minute : 5,8 ; 7,95

Clearance de la créatinine ml/minute : 22, 30, mais débit insuffisant : 0,75 ml/minute

1,25 ml/minute

Le 12-1-1963 : la malade sort améliorée par le traitement symptomatique.

Le 29-3-1963 : revue en consultation par le Pr. RICHET car, depuis quelques jours douleurs à la marche aux membres inférieurs. Le Professeur RICHET évoque la possibilité d'une hyperparathyroïdie et demande :

- calcémie : 102 mg/litre ;
- phosphorémie : 50 mg/litre ;
- phosphatases alcalines : 5 unités Bodanski ;
- urée : 1,20 g/litre.

Les radiographies osseuses sont interprêtées le 25-6-1963 par le Docteur LIEVRE : "condensation diffuse de l'ensemble du squelette surtout au bassin, fémur, rachis avec amincissement des disques vertébraux. La condensation est particulièrement nette au voisinage des faces supérieures et inférieures des corps vertébraux".

Par ailleurs coxopathie bilatérale type Coxarthrose sans signe évident de dysplasie congénitale.

2ème hospitalisation le 21-2-1964 : depuis la lère hospitalisation on notait :

- une augmentation des douleurs des membres inférieurs, notamment à droite ;
- la T.A. se situe en moyenne à 22-13 mmHg malgré 4 comprimés de Népressol par jour ;
- de plus survient une nouvelle hématurie abondante, indolore

A l'examen radiologique, on note peu de modifications par rapport aux clichés de Mai 1963, si ce n'est une confirmation de l'ostéosclérose et de la coxopathie.

Bilan biologique

du 22-2-1964 au 5-3-1964

Sang

GR x 1000	3.200			
Urée g/l	1,60			1,50
Protides g/l	75			
Ionogramme (mEq/l)				
Cl "	101,5			
Na "	133			
K "	4,6			
Rb "	20,5			
Ca mg/l	91	86	89	94
Ps mg/l	60	57	57	60

Le 11 Mars 1964 : la biopsie osseuse montre un os profondément remanié avec image d'ostéodystrophie fibreuse où l'ostéoclasie reste discrète, l'apposition modérée.

Le 12 Juin 1964 : la malade est transférée à l'hôpital Lariboisière (Service Professeur de SEZE) pour bilan calcique et exploration cinétique au Ca 45.

1- Résumé clinique

- état général médiocre ;
- teint pâle ; asthénie ++ ; insomnique ;
- appétit très médiocre ;
- douleurs des deux hanches de caractère mécanique, accentuées à la station debout et à la marche. Démarche pendulée, balancée ;
- tension artérielle : 19-11 mmHg.

2- Radiographies

Bassin : les lésions polymacrogéodiques des ischions et des têtes fémorales sont associées à un pincement de l'interligne surtout supérieur. Les têtes fémorales sont mal couvertes. Ces images semblent correspondre à celles d'une coxopathie dégénérative sur dysplasie congénitale.

Comparées aux clichés de 1962 et 1963, les lésions ne semblent pas très évolutives.

Au rachis : calcifications discales étagées.

Le reste du squelette : montre un aspect d'ostéocondensation irrégulière : floue, nuageuse ou par plages. Les os des mains et des pieds ne présentent pas de résorption endocorticale ou sous-périostée. On ne retrouve pas d'autres zones géodiques. Les os du crâne ont un aspect normal.

3- Explorations biologiques

Sang :

Azotémie	2 ; 2,10 ; 2,10 (g/l)
Créatinine (sang)	84 mg/l
Clearance de la créatinine	6,2 ml/mn, 3,7 ml/mn/m2 surface
Chlore plasmatique	88 ; 93 mEq/litre
Na "	117 ; 126 mEq/litre
K "	5 ; 5,1 mEq/litre
Rés. alcaline	33 v = 14,5 mEq/litre

Delta corrigé	(-) 0,52, (-) 0,54
Hématocrite	33 % ; 36 %
Citrémie	26,5 mg/l
Uricémie	90 mg/l

Urines :

Diurèse	2,6 à 3,2 l/24 h (normale 2,8 l)
Protéinurie	(+)
Hydroxyproline	102 mg/24 h (N^{ale} 20-40)
Créatinine (urines)	1050 mg/24 h

Syndrome biologique phospho-calcique

Calcémie moyenne	90,5 mg/l
Phosphatémie moy.	51 mg/l
Phosphatases alcalines	7,5 U.B
Calciurie moyenne	50 mg/24 h
Phosphaturie moy.	256 mg/24 h

Bilan calcique (moyenne 6 jours)

Ca aliments	459 mg
Ca fécal	512 mg
Ca urines	50 mg
Bilan	-103

Exploration cinétique (Ca 45)

Pool	14.623 mg (N^{ale} 5 à 6000)
Turnover	4.372 mg (N^{ale} 1.200)
Accrétion	4.163 mg/j (N^{ale} 800-1000)
Résorption	4.266 mg/j (N^{ale} 800-1000)
Ca intestinal excrété	159 mg (N^{ale} 150 mg)

Absorption intestinale vraie du calcium : 20 % (N 50-60 %)

3ème hospitalisation du 11 au 21 Septembre 1964 à l'hôpital Broussais (Service du Professeur MILLIEZ)

A l'entrée tableau d'I.R.C. compliquée d'HTA et d'asystolie sévère avec épanchement pleural gauche, oedème des membres inférieurs.

Examen radiologique : pas de modification de la trame osseuse par rapport aux clichés précédents.

Examens biologiques :

Sang

GR	2.500.000/mm3
protides	67 g/l
urée	2,30 g/l
Cl	87 mEq p.1000
Na	113 mEq p.1000
K	5,2 "
RA	13,5 "
Cas	85 et 62 mg/l
P	62 et 87 mg/l

Au cours de l'hospitalisation survient une poussée d'I.R.C. avec coma transitoire cédant à la réanimation.

Décédée fin novembre à son domicile dans un tableau d'asystolie sévère.

DISCUSSION :

Malade porteuse depuis 22 ans d'une lithiase rénale avec coliques néphrétiques et infections urinaires récidivantes ayant nécessité des interventions urologiques.

L'aboutissant est la constatation d'une néphropathie interstitielle avec insuffisance rénale chronique elle-même compliquée d'HTA très sévère pour une néphropathie intersti-

ticlle ascendante ; d'une ostéosclérose radiologique confirmée histologiquement ; s'accompagnant de troubles du métabolisme phospho-calcique notamment ; d'une augmentation notable des constantes cinétiques.

Tout le problème devant cette réaction hyperparathyroïdienne est de savoir s'il s'agit d'une hyperparathyroïdie primitive ou secondaire.

L'anamnèse et notamment les antécédents de lithiase rénale découverte à l'âge de 16 ans sont très en faveur d'une forme rénale d'hyperparathyroïdisme primitif.

Cette observation souligne la difficulté, voire l'impossibilité du diagnostic différentiel des hyperparathyroïdismes avec insuffisance rénale.

OBSERVATION N°7 - FAN... Jeanne, née le 19-1-1911

Histoire de la maladie

en 1937, à 26 ans, découverte d'une protéinurie, depuis cette date la protéinurie est retrouvée de façon plus ou moins intermittente.

En 1963, durant l'été, découverte fortuite d'une azotémie à : 1,20 g/l ; traitée par le régime hypoprotidique. L'azotémie est à 0,50 g/litre au début 1964.

En 1964, au mois de Juin, la malade se plaint de douleur de l'aine, de chaque côté, de lombalgies. Ces douleurs sont essentiellement mécaniques.

Au cours de la consultation médicale, on découvre : une HTA à 22 - 12mmHg, pas de protéinurie, une azotémie à 1,35 g/l.

Les douleurs s'aggravant la malade est confiée au Pr RICHET.

La malade est hospitalisée en Août 1964 à l'hôpital Tenon

- l'I.R.C. est confirmée, sans retentissement tensionnel important ;

- l'examen radiologique découvre :

1/ un aspect flou et délavé du bassin ;

2/ une fissure de Looser - Milkmann sur la branche ischio-pubienne droite ;

3/ une résorption sous-périostée indiscutable au niveau des phalanges moyennes; un aspect légèrement érodé des houppes phalangiennes ;

4/ un aspect vermoulu du crêne dans sa I/2 supérieure sur le cliché de profil.

Biologie (cf tableau)

courbes observ. n°7

2ème hospitalisation dans le Service du Professeur de SEZE en Avril 1965 pour bilan et réparation de l'anémie.

- Les douleurs osseuses persistant, conditionnent une démarche évoquant à elle seule une ostéomalacie.

- L'examen clinique découvre 2 gros reins sensibles, une HTA modérée : 17/10 mmHg. Il n'y a pas de signes de tétanie.

Examen radiologique : les lésions osseuses se sont modifiées :

- la fissure de Looser de la branche ischio-pubienne droite a disparu ;

- par contre l'aspect du bassin et du crâne n'a pas changé.

Les lésions des mains se sont précisées :

- lésion de la houppe de la phalangette du médius droit ;
- résorptions sous périostées des phalanges moyennes du 3ème et du 2ème doigt à droite, du 3ème doigt à gauche.

Biologie (voir tableau) voir courbes obs. n°7

Biopsie osseuse (crête iliaque)

Technique : os non décalcifié
inclusion Stratyl
coloration : solochrome cyanine
bleu de Toluidine

Résultats : signes importants de résorption avec nombreuses lacunes et nombreux ostéoclastes :

- les bordures ostéoïdes sont très nombreuses et très épaisses avec multiples ostéoblastes ;

- la fibrose médullaire est extrêmement importante envahissant la plupart des espaces médullaires.

. Evolution :

La malade est sortie avec comme traitement 20 gouttes de vit.D par jour et un régime hypercalcique comprenant 2 g de calcium d'apport supplémentaire/jour.

Revue à la fin du mois de Juillet, alors que ce traitement n'avait entraîné aucune amélioration clinique, le syndrome biologique s'était même légèrement aggravé.

COMMENTAIRES : Ostéodystrophie rénale, radiologiquement de type mixte associant à la fois :

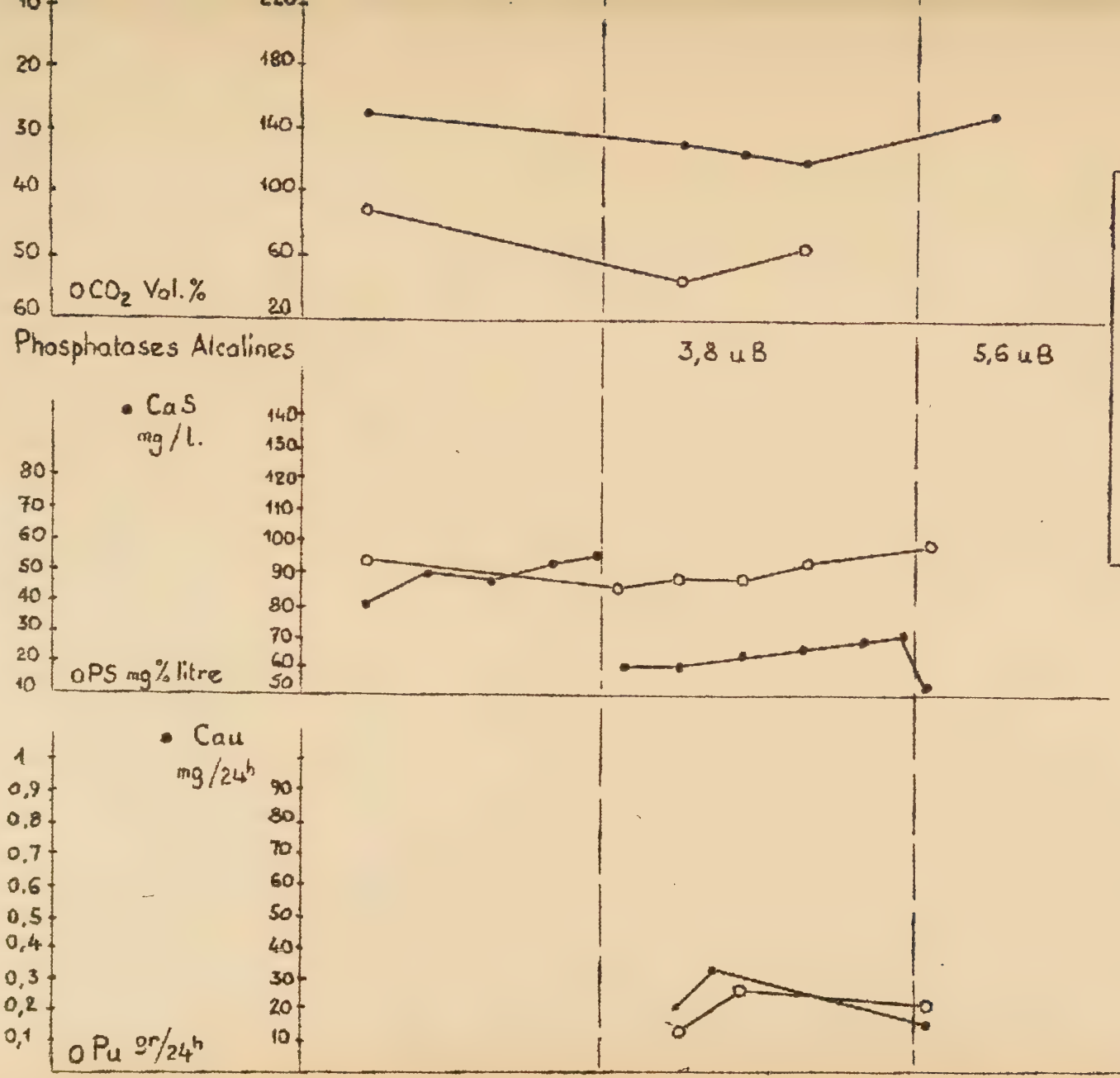
- des lésions de type ostéomalacique ;
- des lésions d'hyperparathyroïdisme.

Le syndrome biologique par contre est resté de type ostéomalacique.

La biopsie osseuse a confirmé les données radiologiques.

Enfin le bilan au calcium marqué a montré une discrète augmentation de toutes les constantes cinétiques et une absorption calcique très peu diminuée suggérant ici encore la réaction parathyroïdienne.

Me Fanj... Jeanne
Observ. n° 7



BILAN + Ca 45

Bilan Ca : 464 - 408 - 16 = +40
P : 673 - 266 - 252 = +15
Pool : 7730
To : 2095
Accrets : 1967
Résorption : 1927
Ca fécal : 112
Assorption vraie : 37 %

Clearances Urée 9 ml/minute 7 ml/minute
Créat 3,5 ml/minute et 6 ml/l.

OBSERVATION N°8 - Mme FON... Albertine, mariée, mère de 5 enfants, tous bien portants.

Histoire de la maladie

En 1949, notion d'H.T.A. à 20-12 mmHg avec urée à 0,50g/l mais aucun autre renseignement.

En 1957, 1ère hospitalisation à St Denis dans le Service du Docteur ALBAHARY pour tuberculose ganglionnaire confirmée bactériologiquement au niveau d'un ganglion sus-claviculaire gauche, en même temps on constate : une I.R.C. avec azotémie à 0,80 g/litre émaillée d'accidents digestifs, au cours desquels l'urée sanguine augmente jusqu'à 1,25 g/litre.

Le traitement par Rimifon seul, puis associé à la Streptomycine, amène une nette amélioration et à sa sortie en septembre 1957 l'adénopathie sus-claviculaire est cicatrisée, l'azotémie est stable, inférieure à 0,70 g/litre.

Cependant en Avril 1958, on constate une atteinte majeure de la VIIIme paire avec surdité totale.

En décembre 1961 la malade est alors âgée de 55 ans :

2ème hospitalisation à St-Denis: pour lombalgies et dorsalgies abdominales. La malade signalant à l'époque "qu'elle ne pouvait plus bouger, ni marcher". On retrouvait :

- une HTA à 22-11 mmHg
- une azotémie à 0,65 g/litre.

La radiographie du 7-12-1961 (interprêtée à posteriori) révélait 2 traits de fracture bilatéraux des 2 arcs antérieurs du bassin.

En Août 1962 :

3ème hospitalisation pour douleurs des 2 hanches ; avec impotence fonctionnelle totale depuis 1 an, sans aucun traumatisme

A l'examen on note une immobilisation bilatérale des 2 membres inférieurs en rotation externe, tout mouvement actif ou passif est impossible.

L'épaule droite est douloureuse mais les mouvements actifs et passifs sont possibles.

Il existe également :

- des douleurs costales basses ;
- une incontinence d'urine obligeant à la pose d'une sonde à demeure.

Le reste de l'examen est sensiblement normal.

L'examen radiologique du 3/9/62 : révèle une fracture trans-cervicale des 2 cols fémoraux, associée à de multiples fissures de Looser, intéressant les 2 branches ischio-pubiennes et les 2 branches ilio-pubiennes.

Bilan et évolution biologique (cf courbe)

Le 10- IX -62, le Docteur BORDIER appelé en consultation confirme l'aspect d'ostéomalacie isolée d'étiologie mal précisée.

Biopsie osseuse du col fémoral.

Compte rendu du 20-XI-62 (Docteur ROUGEAU)

Le fragment est bien constitué par un tissu osseux dont la corticale parait amincie tandis que la couche spongieuse est constituée par un nombre normal de travées osseuses. Mais ces travées sont en règle épaissies, et ceci surtout du fait de la présence à leur périphérie de lafges bandes ostéoïdes peu ou pas calcifiées.

La moelle osseuse, modérément adipeuse, apparait riche du moins par endroits, en éléments de la série hématopoiétique

Conclusion : ostéomalacie.

Le 12-XI-62 et 3-XII-62 : enclouage des 2 cols fémoraux Bon résultat post-opératoire.

En Mars 1963 : 4ème hospitalisation

- la consolidation osseuse s'est faite normalement ;
- la mobilité des hanches est presque normale ;
- la rééducation est poursuivie :

le 16-IV-63 reprise de la marche

le 28-VI-63 la malade sort.

Le 7 Mars 1964 : 5ème hospitalisation pour dorsalgies accrues depuis 1 mois :

- bon état général, TA 17-8
- abduction des hanches limitée .

Le 15 Avril : ablation des vis, résultats post-opératoires satisfaisants.

Au cours de cette hospitalisation une nouvelle biopsie osseuse pratiquée par le Dr BORDIER :

Technique :

- crête iliaque, os non décalcifié ;
- coloration solochrome cyanine, bleu de toluidine.

Résultats : les travées sont relativement minces surtout existent des signes de résorption intense avec nombreuses encoches, nombreux ostéoclastes et foyers de fibrose au contact des lacunes.

Par ailleurs, les bordures ostéoïdes sont présentes mais d'épaisseur faible. Les ostéoblastes sont très nombreux.

Conclusions : aspect d'ostéomalacie traitée où cependant l'on remarque l'intensité de la résorption ostéoclastique.

COMMENTAIRES :

Ostéomalacie, révélée par des fissures de Looser en décembre 1961, compliquée de fractures bilatérales des cols du fémur, cette ostéomalacie a été confirmée par l'examen histologique qui souligne en outre l'importance de la résorption associée.

Ostéomalacie s'intégrant dans le cadre d'une ostéodystrophie rénale, en effet l'insuffisance rénale chronique quoique bien tolérée est ancienne, datant d'au moins douze ans.

Il existe cependant un fait assez paradoxal : les clearances de l'urée sont très basses : 12 et 8 ml/mn alors que la clearance de la créatinine paraît beaucoup moins diminuée : 59 ml/mn. Ce débit glomérulaire relativement élevé pour une telle insuffisance rénale explique peut être que la phosphorémie se soit toujours maintenue à la limite supérieure de la normale, pour une calcémie toujours très basse.

Cette ostéomalacie semble vitamino-résistante du moins biologiquement.

3 tentatives de traitement par la vitamine D ont été effectuées :

La 1ère en septembre 1962 : la malade a reçu 1.200.000 U.I en 15 jours. Les calcémies et les calciuries du 3 et du 11-X-62 soit 15 jours après l'administration de la 2ème ampoule de Stérogyl, ne sont pas modifiées.

La 2ème tentative date du 13 Octobre 1962 : a duré 26 jours, soit au total 208.000 U.I de vitamine D2, mais ne peut être interprêtée car la malade recevait en même temps 12 g/jour de gluconate de calcium I.V

La 3ème tentative a comporté 2.400.000 U.I de vitamine, du 12 Avril au 3 Mai 1963 : sans modifier la calcémie

lors de la dernière hospitalisation l'épreuve classique à la vitamine D a montré l'absence de modification de la calciurie bien que la calcémie soit sensiblement normale (94 et 97).

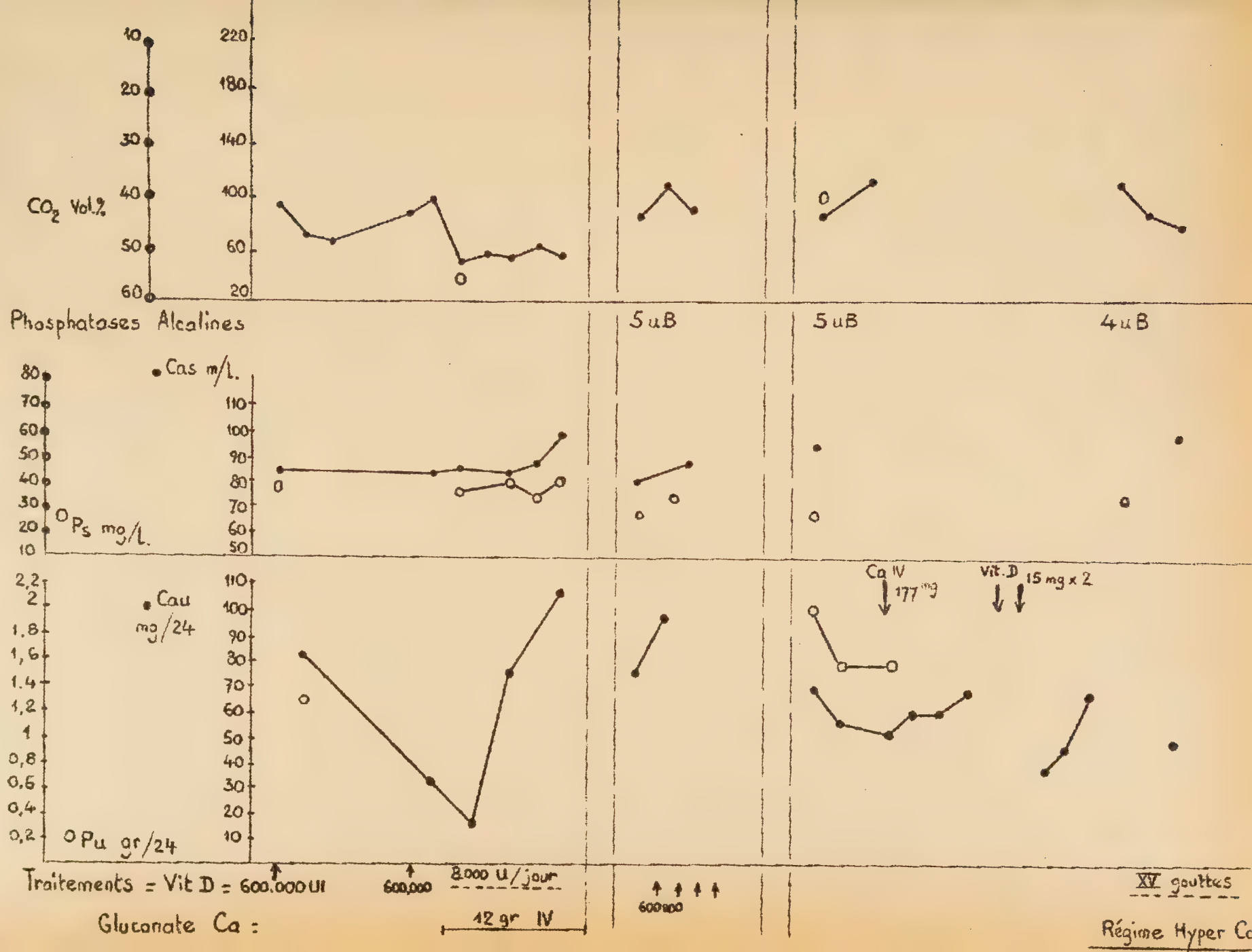
Cette calcémie normale associée à une phosphorémie basse (27 et 32) fait discuter la possibilité d'une réponse biologique de type hyperparathyroïdie secondaire.

Enfin il reste à noter la consolidation remarquable des 2 fractures du col du fémur ainsi que la disparition complète des fissures de Looser sur le cliché du bassin du 23-IV-64, ceci malgré l'apparente insensibilité biologique de cette ostéomalacie à la vitamine D.

Mme Fons... Albertine

Observ. n° 8

Bilan biologique de sept. 1962 à mai 1964



OBSERVATION N° 9 - Mme HOR... Madeleine

née le 10-2-1910.

Histoire de la maladie

A l'âge de 40 ans, au décours d'une grossesse, la malade fait une hématurie durant 24 heures. Elle consulte chez le Professeur HAMBURGER où l'on constate : une polykystose rénale avec HTA à 21,mmHg de maxima et une azotémie à 0,70 g/litre. Le traitement sera symptomatique.

Les hématuries ont récidivé de façon variable.

Le 22 Avril 1961 la malade est accidentée. On ne découvre aucune lésion osseuse.

Le 26 Avril 1961 : 1ère hospitalisation à l'Hôpital Tenon pour poussée d'insuffisance rénale. On constate pour la 1ère fois une hypocalcémie importante sans aucune traduction clinique.

Au cours de cette hospitalisation, un traitement par la colimycine déclenche des troubles hémo-psychiques qu'on rattachera à cet antibiotique.

2ème hospitalisation en Août 1961 car à nouveau poussée d'azotémie déclenchée par une erreur de régime.

3ème hospitalisation en Mai 1962 pour hématurie qui disparaît en quelques jours. La calcémie est toujours effondrée.

4ème hospitalisation en Septembre 1962 pour réparation d'une anémie importante. On prescrit à cette époque X gouttes de vitamine D pendant 20 jours. Pas de modification de la calcémie.

5ème hospitalisation en Février 1963 :

- l'azotémie est stabilisée à 2,5 g/litre ;
- l'hypocalcémie s'accompagne d'acroparesthésies nettement améliorées par le gluconate de calcium intra-veineux.

Durant cette hospitalisation, la biopsie osseuse est pratiquée (21-2-63).

6ème hospitalisation en Août 1963 pour réparation de l'anémie.

7ème hospitalisation en Octobre 1963 où l'on apprend que depuis le mois de février la malade se plaint de douleurs des 2 hanches survenant à la marche, disparaissant au repos.

Radiologiquement

Il existe une déminéralisation diffuse de la colonne lombaire mais surtout un aspect de cal très volumineux des 2 branches ischio-pubiennes évoquant des stries de Looser consolidées (nouvelle biopsie osseuse le 22-X-1963).

Au cours de cette hospitalisation :

1/ poussée hypertensive ;

2/ troubles digestifs importants calmés par l'Halopéridol qui provoque un syndrome extra-pyramidal.

3/ Traitement par des doses relativement importantes de vitamine D (voir tableau).

8ème hospitalisation en Janvier 1964 pour nouvelle poussée d'insuffisance rénale, cette fois sans douleurs osseuses.

9ème hospitalisation en Février 1964 pour intolérance digestive et épigastralgies. Durant ce séjour, la malade présente à nouveau des accidents neuro-psychiques importants.

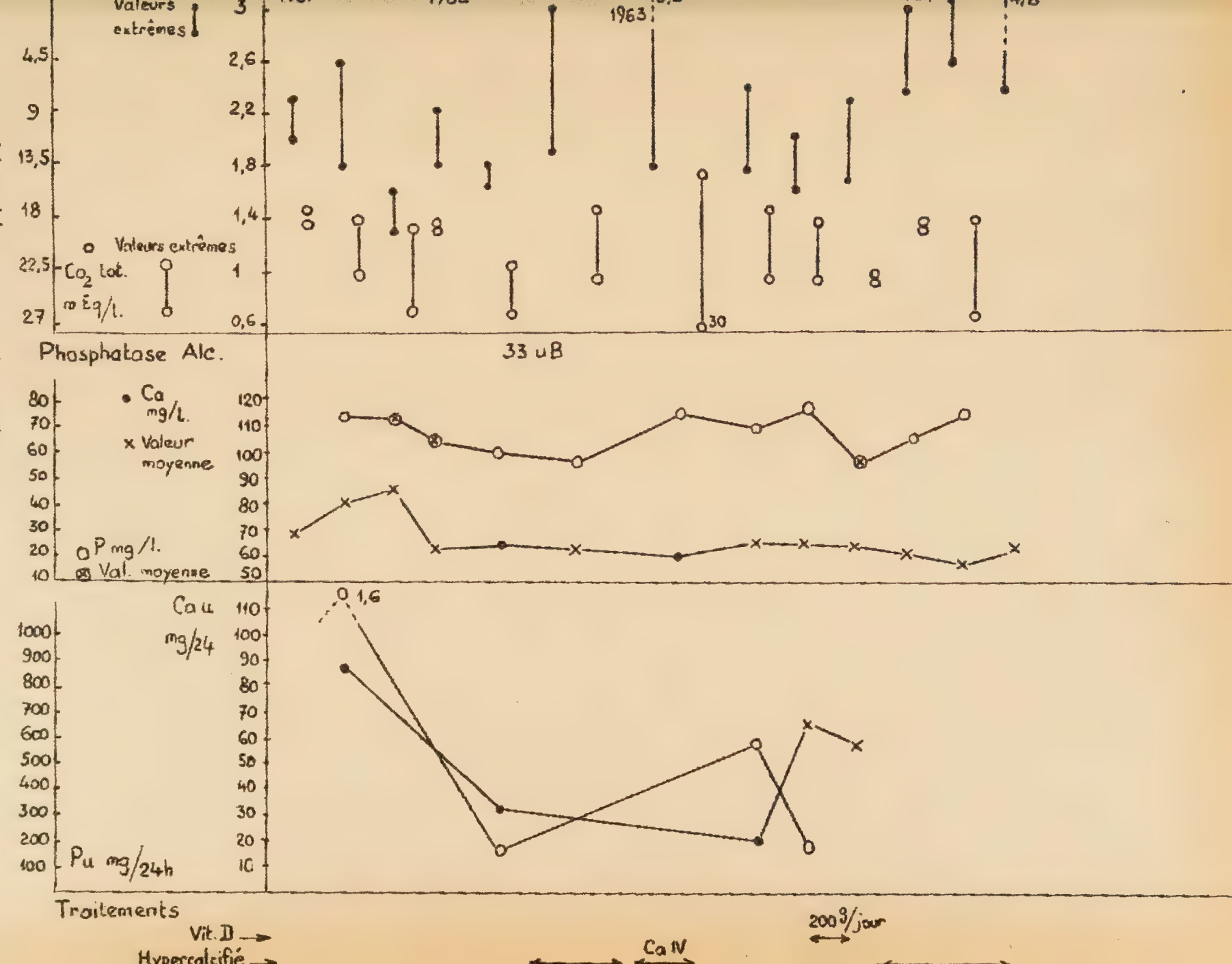
Décès le 19-3-1964.

Autopsie : les parathyroïdes n'ont pas été retrouvées. L'examen de l'os n'a pas été pratiqué.

Commentaires :

Ostéodystrophie rénale à type de syndrome ostéomalacique très classique. L'insuffisance rénale est liée à une polykystose et s'est compliquée d'accidents neuro-psychiques, les uns à rapporter à la Colimycine, les autres à l'Halopéridol.

Observ. n° 9 — Mlle Horn... Madeleine



OBSERVATION N°10 - Mme NAN... Anna, 53 ans.

Histoire de la maladie

Le début de la maladie semble remonter à 1961. A la suite d'une chute de 2,50 m, la patiente se plaint de lombalgies, de dorsalgies, de douleurs de hanches, surtout à gauche. Des Rx sont pratiquées qui ne montraient pas d'altérations osseuses.

Progressivement le syndrome douloureux s'aggrave et bientôt la malade a quelques difficultés à marcher.

- De 1961 à 1965 : la malade continue à souffrir, de façon imprécise. Plusieurs examens Rx digestifs sont pratiqués Aucune explication n'est trouvée à ces douleurs.

- En 1965 : on note une déminéralisation diffuse du rachis lombaire, mais pas d'autre anomalie.

- Devant l'aggravation du syndrome douloureux, la malade consulte au Centre Viggo Petersen, le 3-III-1966.

- L'examen clinique découvre :

- une cyphose dorsale importante ;
- des douleurs thoraciques intenses lors de la flexion latérale du rachis ;
- des douleurs à la mobilisation des hanches surtout à gauche où l'abduction est très limitée ;
- la pression des grands trochanters et du gril costal est également très douloureuse.

- L'examen radiologique :

- découvre une déminéralisation diffuse avec aspect flou, tomographique du rachis lombaire et du bassin ;
- surtout une zone de condensation de la branche ischio-pubienne droite évoquant un cal osseux.

Le Dr A. HUBAUT demande l'hospitalisation.

La malade entre dans le service du Pr de SEZE en Avril 1966.

- L'état général est bon, on note une légère pâleur.
- La marche est douloureuse et se fait à petits pas.
- La pression antéro-postérieure du thorax est très douloureuse.

La malade souligne l'absence de tout antécédent pathologique notamment urinaire sauf une pollakiurie nocturne discrète, remontant à plusieurs années.

L'examen radiologique :

Permet d'affirmer le syndrome de Looser Milkman devant l'existence de plusieurs fissures notamment au niveau des côtes, de l'omoplate gauche et de la branche ischio-pubienne droite.

Le 6 Avril un dosage systématique de l'urée découvre une azotémie de 1,30 g, la clearance de l'urée étant de 6 cm^3/mn, et l'uricémie à 75 mg/litre.

Le reste du bilan biologique montre :

- une discrète anémie à 3.720.000 GR/min
- une albuminurie de 24 h de 1 gramme ;
- une leucocyturie importante avec pyurie,

retrouvées à plusieurs reprises.

Pour la 1ère fois, une calcémie à 59 mg/litre
une PS à 46 mg/litre

Le Mg sanguin à 19 mg/mg

La citrémie est à 36 mg/l

Enfin une acidose hyperchlorémique (Cl^- 3,80 g, 3,85 g)

Les épreuves fonctionnelles rénales sont perturbées :

- clearance de la créatinine à 7,5 ml/min
- pH urinaire 5,5
- acidité titrable : 12 mEq/o/oo
- ammoniurie : 18 mEq/o/oo

L'évolution du syndrome biologique est schématisée sur la courbe M

Etude du bilan phospho-calcique

1er Bilan : Ca : 582 (615 + 35) = -69
P : 703 (400 +292) = +11

2ème Bilan : Ca : 438 (408 + 30) = 0
P : 649 (330 + 251)= +68

Epreuve au Ca 45

- Pool 4.246 mg
- Turn over 560 mg
- Accrétion 460 mg
- Résorption 529 mg
- Excrétion intestinale 65 mg
- Absorption intestinale vraie : 5 %

La biopsie osseuse est pratiquée le 20/4/66

Technique : crête iliaque
os décalcifié, inclusion dans la paraffine
coloration hématoxyline éosine

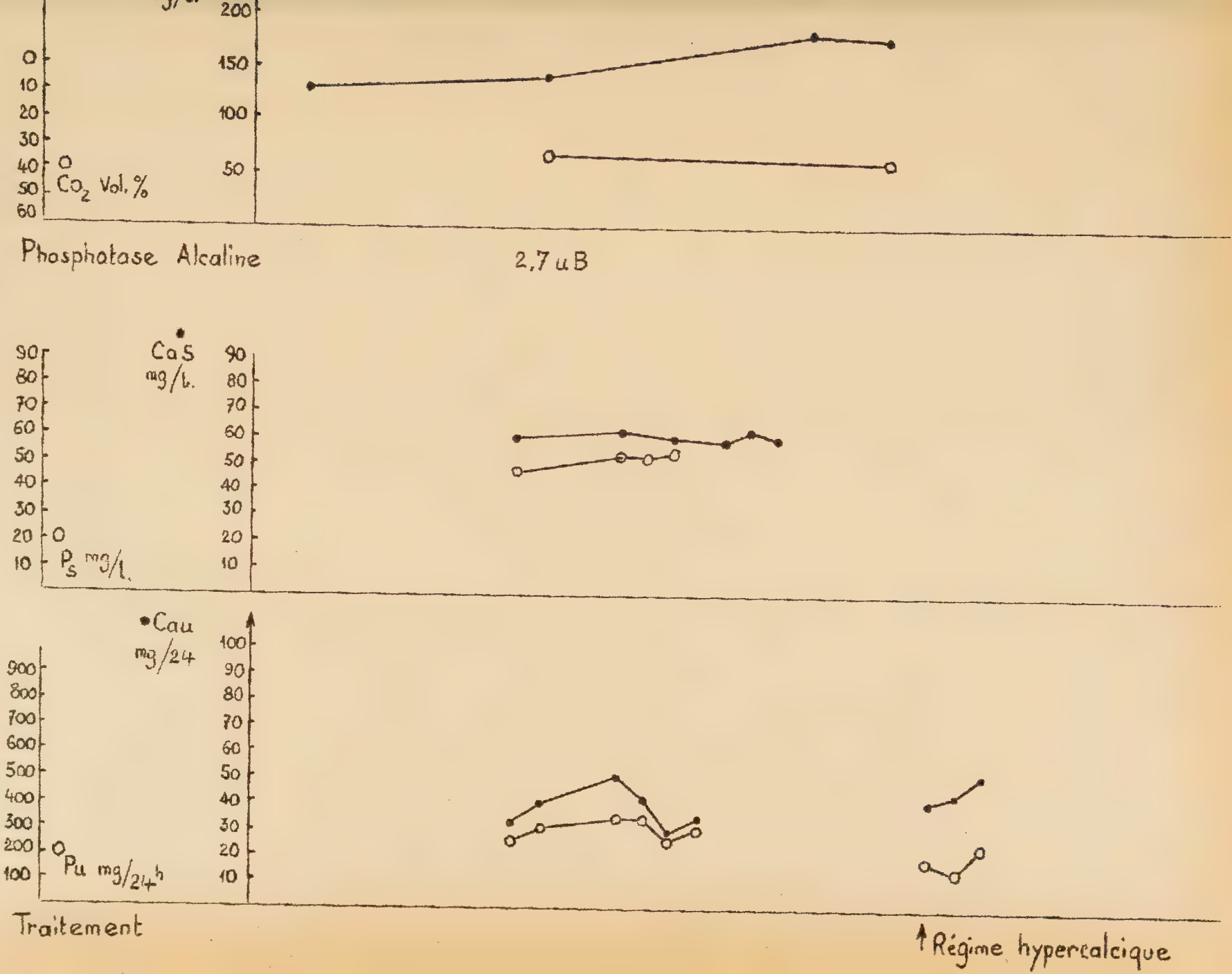
Résultats : ostéomalacie importante ne comportant qu'une très faible résorption ostéoclastique de surface sans tissu fibreux.

COMMENTAIRES :

Syndrome ostéomalacique s'intégrant dans le cadre d'une ostéodystrophie rénale.

La néphropathie est probablement de type interstitielle son ancienneté n'a pu être précisée.

Mme Nancov... Anna
Observ. n° 10



OBSERVATION N° 11 - Mme RICH... Emilie, 32ans.

Histoire de la maladie

Dans l'enfance la malade présente des douleurs lombaires et de la fièvre évoluant par poussées.

En 1952 nouvelle crise identique mais plus intense. A cette occasion on constate pour la première fois :

- une pyurie ;
- une urée sanguine à 1,10 g/l

Quatre mois plus tard un nouveau bilan confirme :

- l'azotémie
- et l'UIV découvre une altération de la morphologie du rein droit.

Après 3 mois de traitement par l'antibiothérapie et l'acidification des urines la malade semble guérie.

En 1955 examen d'urines à l'occasion d'une visite systématique : aucune anomalie n'est constatée.

En 1956, nouvelle visite systématique ; une U.I.V. est à nouveau pratiquée montrant :
- à gauche un rein muet ;
- à droite un rein dilaté.

Altérations confirmées par la pyélographie.

On ne constate pas à cette époque de reflux vésical.

En 1957 la malade présente des céphalées, des nausées sans cause apparente, l'azotémie atteint 1 g et s'accompagne d'une baisse de la Réserve Alcaline.

La même année, première hospitalisation à l'hôpital Foch durant 1 mois, on affirme formellement le diagnostic de reflux vésico-urétéral droit, le rein gauche étant exclu.

A l'entrée l'azotémie restait élevée, de l'ordre de 1 g.

Grâce au traitement symptomatique, l'urée sanguine baisse jusqu'à 0,50 g/l cependant la clearance de l'urée est de 13 ml/mn.

De 1957 à 1962, la malade est surveillée régulièrement à l'hôpital Foch, et à plusieurs reprises fait une cure de désinfection urinaire. Les épreuves fonctionnelles rénales se sont peu modifiées. En 1962, l'urée sanguine atteint 0,80 g/l.

De 1962 à 1965, la malade va bien. En juillet 1965, au décours d'une affection respiratoire sévère ayant duré 1 mois apparaissent des douleurs costales, exagérées par la toux et certains mouvements. Elles s'accompagnent de douleurs provoquées à la pression en certains points précis.

En septembre 1965, apparition d'une douleur de la racine de la cuisse gauche purement mécanique. Le bilan biologique montre une urée sanguine voisine de 1g/l une calcémie à 73 mg/litre.

Depuis Décembre 1965 les douleurs de l'aine gauche entraînent des troubles de la marche qui devient précautionneuse dandinante. La réduction du périmètre de marche devient rapidement importante et en Février 1966 atteint à peine 100 mètres.

Devant ces douleurs osseuses, la malade est hospitalisée du 3 au 15 Mars 1966, au Centre Hospitalier Régional d'Orléans

A l'entrée l'urée était à 0,94/l
la calcémie était à 97 mg/l
la phosphorémie à 25 mg/l
la phosphatase alcaline à 32 unités BODANSKY

Les radios pratiquées permettent d'affirmer le syndrome de Looser Milkman devant les fissures siégeant au niveau :

- d'un arc costal
- du fémur gauche
- du 3ème métatarsien gauche.

Un deuxième bilan phosphocalcique pratiqué le 2/3/66 montre :

- une calcémie à 88 mg/l
- une phosphorémie à 34 mg/l

entre temps la malade a reçu : 1.200.000 U.I de vit.D

La malade est alors adressée au Dr HIOCO qui demande l'hospitalisation dans le service du Pr de SEZE.

Examen à l'entrée :

- malade légèrement pâle ;
- douleurs osseuses persistantes : profondes, mal systématisées, rendant la marche pénible avec esquive de l'appui du côté gauche ;
- le reste de l'examen est normal, la T.A. est de 14/9mmHg

Signes radiologiques :

confirmation du syndrome de Looser Milkman, mais pas de déminéralisation diffuse.

Syndrome biologique (voir tableau)

Certaines épreuves fonctionnelles rénales complémentaires ont été par ailleurs pratiquées :

- Protéinurie des 24 h = 1,55 gr
- Clearance de la créatinine < 9 ml/minute / 10 ml/minute
- Citratémie 21 mg/l
- Magnésium sanguin 13 mg/l
- pH urinaire 7,8
- acidité titrable nulle
- ammoniémie 8 mEq o/oo
- glycosurie des 24 heures = 1,55g(glycémie 1 gramme)
- aminoacidurie normale.

Biopsie osseuse

Technique : os non décalcifié, coloration solochrome cyanine, bleu de toluidine

Résultats : bordures ostéoïdes nombreuses et épaisses. La moelle est adipeuse et hématopoiétique sans fibrose.

Conclusion : forme ostéomalacique nettement prédominante.

- Etude des bilans phospho-calciques

Bilan Ca 45 pratiqué du 19 au 31 mars 66.

Résultats 1ère semaine : Ca : 519-(494 + 18) = +7
P : 729-(409 + 203) = +117

2ème semaine : Ca : 533-(498 + 28) = +9
P : 737-(400 + 184) = +153

- Constantes cinétiques : Pool : 8500 mg
Turn over : 1777 mg
Accrétion : 1624 mg
Résorption : 1617mg
Absorption : 32 %

- Mesure de l'activité vitaminique D de l'extrait lipidique du sérum : 1530 UI par litre de sérum, ce qui constitue une valeur normale pour la technique utilisée.

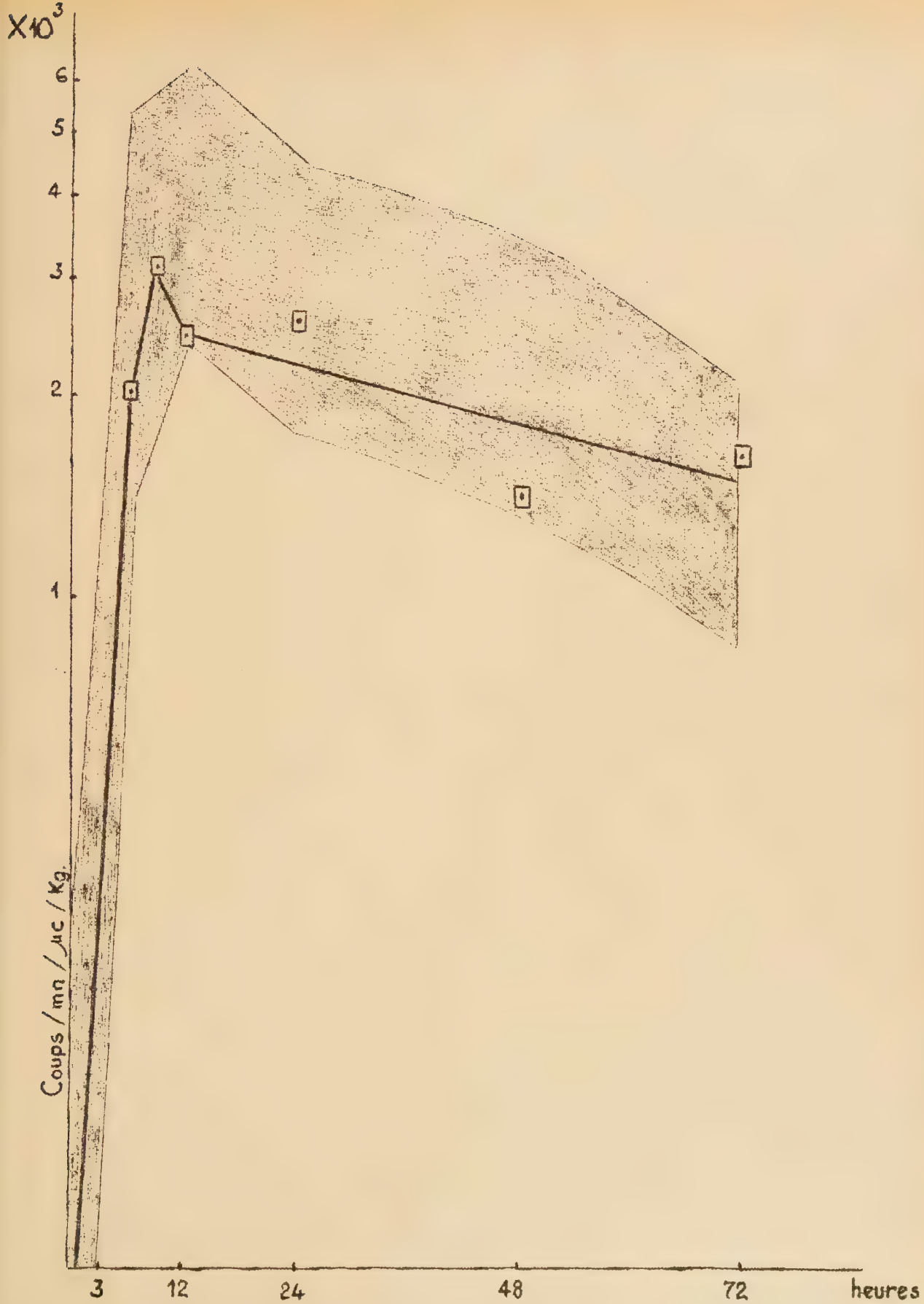
- Etude de l'absorption intestinale de la vit. D tritiée, technique de Thomson (204), la courbe ci-jointe montre que la radio-activité plasmatique après vit.D tritiée administrée per os, se situe dans la zone normale.

Evolution : après 1 mois d'hospitalisation et sous vitamine D en dehors des 30 mg reçus à Orléans, la malade va nettement mieux. Elle sort le 26 Avril 1966, recevant depuis 1 semaine 20 gouttes de vit. D par jour.

COMMENTAIRES :

Syndrome ostéomalacique compliquant une insuffisance rénale chronique par ailleurs bien tolérée.

La néphropathie est ancienne et comporte une participation tubulaire proximale comme en témoignent la glycosurie, la phosphorémie basse malgré une clearance de l'urée et de la créatinine effondrées.

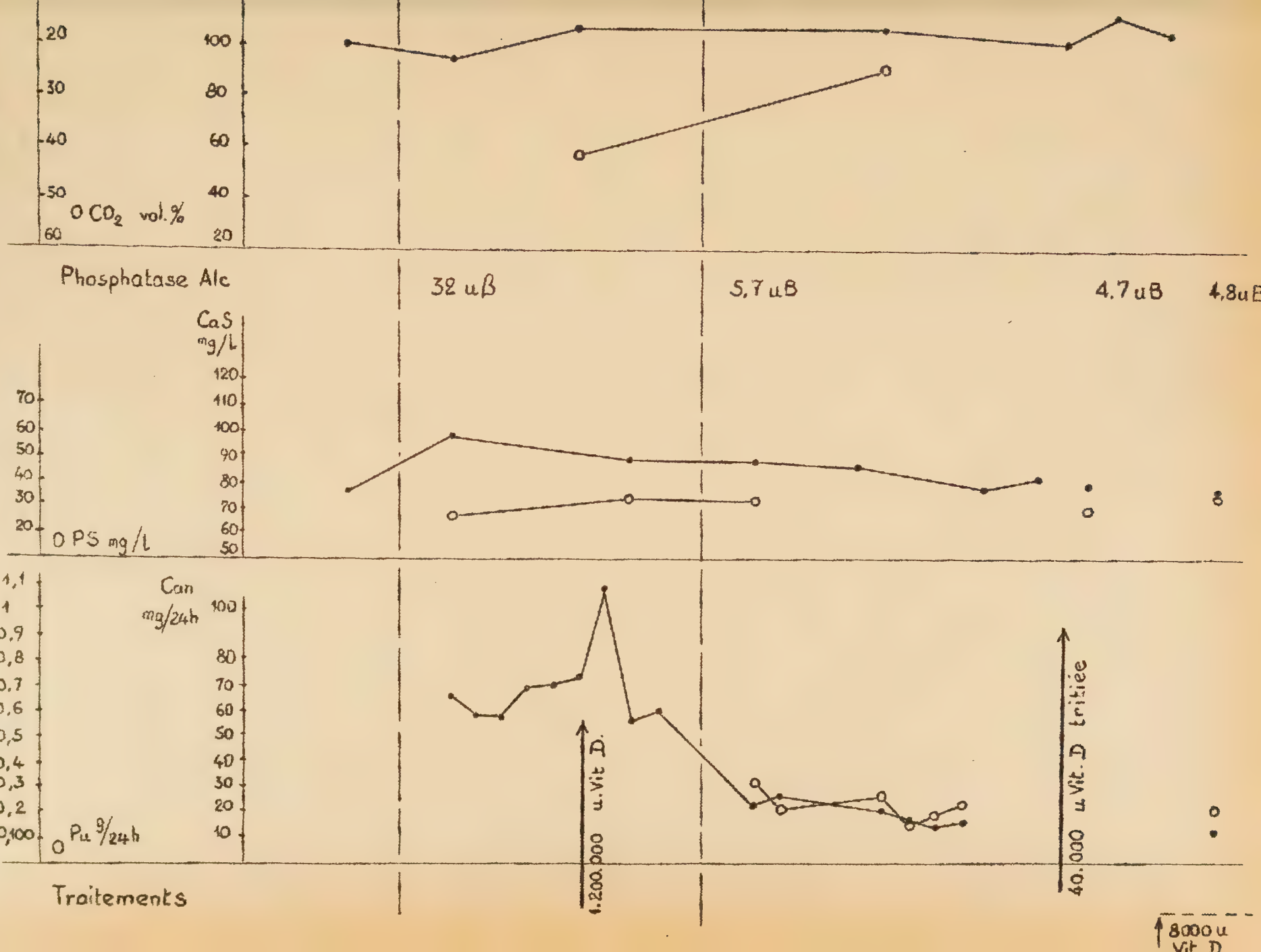


Mlle Em.. Rich... Radioactivité plasmatique après vitamine D tritiée orale

Observ. n° 11

Me Rich... Emilie

Observ. p.11



OBSERVATION N° 12 : RIM... Joseph, 44 ans (en 1963)

Est admis le 28 Septembre 1963 dans le Service du Professeur de SEZE pour douleurs de la face antérieure de la cuisse droite survenant uniquement aux mouvements.

Le malade était suivi pour une néphropathie chronique connue depuis 5 ans :

- de nature imprécise ;
- le seul antécédent noté était une intervention sur les amygdales.

Depuis cette époque, le patient se plaignait d'asthénie, avait maigri, présentait une pâleur anormale des téguments, une anorexie, parfois des vomissements.

Enfin on découvrait une H.T.A. avec maxima de l'ordre de 20 mmHg :

- En janvier 1963, le malade fait une chute banale et présente une douleur aiguë de la racine du membre inférieur droit. Est immobilisé en culotte plâtrée durant 4 à 5 semaines avec reprise de l'appui autorisé à la 6ème ou 7ème semaine.

- En Juillet 1963, ressent une nouvelle douleur du membre inférieur droit allant de l'épine iliaque antéro-supérieure à la rotule avec également point douloureux à la fesse.

Cette douleur augmente au point de rendre la marche impossible.

Les douleurs sont de type mécanique et siègent toujours dans le même territoire. Il n'y a pas d'atteinte articulaire. La palpation du squelette n'est pas douloureuse.

- Il n'y a pas d'oedèmes.

- La T.A. est à 24,5-13 mmHg. Son retentissement viscéral se traduit par un souffle systolique de pointe intense, irradiant largement.

- Des céphalées ++.

- Un oedème papillaire au Fond d'Oeil.

Enfin la diurèse est satisfaisante, de l'ordre de 1500 cm3/ 24 heures. Les urines sont claires, la recherche d'albumine est positive.

Le reste de l'examen est négatif.

L'examen radiologique

- Sur l'ensemble du squelette, notamment le bassin, le rachis lombaire, on note un aspect délavé des clichés évoquant l'ostéomalacie, surtout au niveau du col fémoral droit, bord interne : une strie de Looser.

- Gril costal : 2ème arc costal partie postérieure : une strie de Looser.

- Genou : déminéralisation associée à un pincement bilatéral de l'interligne fémoro-tibial externe.

Il n'y a pas de signe radiologique évoquant l'hyperparathyroïdie.

Il n'y a pas de calcifications métastatiques visibles radiologiquement.

La ponction biopsie osseuse est pratiquée. L'examen histologique découvre une corticale d'épaisseur normale. Les espaces de Havers étant peut être légèrement agrandis. L'architecture de l'os spongieux est très perturbée.

Il existe des bordures ostéoïdes indiscutables et un épaississement de la trame osseuse.

Biologie (cf tableau) (voir courbes observ. n° 12)

Evolution : le malade est mis sous citrate de Na., puis de K. Mais rapidement il se plaint de céphalées, de nausées.

On note une aggravation importante liée à une poussée évolutive de l'I.R.C. le 1-12-63. Malgré la réanimation, le malade quitte le service le 11-12-1966 à la demande de sa famille.

COMMENTAIRES :

Ostéodystrophie rénale de type ostéomalacique. L'insuffisance rénale était connue depuis 5 ans, mais probablement beaucoup plus ancienne.

Un fait particulier : la calcémie relativement élevée, comme la calciurie, alors que l'I.R.C. est très importante, comme en témoignent l'étude des clearances, la phosphorémie toujours élevée.

Mr Rimb... Joseph

FONCTION RENALE

SANG

GR x 1000	3,320
Urée g/l.	1,2
ionogramme	
Cl m Eq ‰	98
Na "	130
K "	3,8
CO_2 Vol. %	42

EPREUVES F^les RENALES

Clearances → urée	3,7	
ml/mn. → créatinine	8,7	
PH. urinaire	5,8	69
Acidité titrable (mEq ‰)	9	3
Glycosurie	0	0
AminoAcidurie	normale	
VS/mm 1ère heure	44	
Albumine urinaire g/24h	6	9

BILAN PHOSPHOCALCIQUE

Cas mg‰	123	89	90	88	96	104	97
Ps mg‰	76	46	67	48	86	84	82

Perfusion. Ca IV : 704 mg Elimination : 3 %

Cau mg/24h	126. 100	134. 86. 69. 84.
Pu mg/24h	630. 775	651. 360. 408. 441

Bilan Ca_{45} (mg)

POOL : 5430

TURN : 325,8

OVER

TABLEAU RECAPITULATIF DES 12 OBSERVATIONS

Nom, Age, Sexe	NEPHROPATHIE				OSTEOPATHIE												
	Durée	Nature et T.A. maxima en mm / Hg	Urée g/litre	RA	SIGNES RADIOLOGIQUES				HISTOLOGIE				BIOLOGIE (chiffres extrêmes)				DIVERS
					Fissures	Hyperparathyroïdie	Ostéosclérose	Divers	Ostéoïde	Fibro-ostéoclasie	Ostéosclérose	Ostéoporose	Ca s mg/litre	Ca u mg/24 h	P s mg/litre	P u mg/24 H	Phosphatases alcalines	
BENZIM... 54 F	> 30 ans	Glomérulo néphrite chronique T.A. 22	1,70 - 1,90	↘	+	+	0						60	60	28-55	165-345		
CAMPOL... 60 F	> 9 ans	Atrophie rénale T.A. 20,5	0,30 - 2,5	↘ ± intermittente	+	0	0	Aspect délavé et sale du rachis	++	±	0	0	70-95	27-100	27-60	250-700	Nles	
CARTHE... 67 F	> 15 ans	? T.A. 13	1,24 - 2,2	↘ ± intermittente	+	0	0	Tassement C.V. D12, L1 ; aspect délavé du bassin et du rachis	+++	0	0	0	65-93	46-90	36-60	1100-1300	↗	
COCHEP... 43 F	> 5 ans	Polykystose rénale T.A. 17-19	0,75 - 4,2	↘ intermittente	+ début	0	bassin rachis D.L (fin d'évolution)		+	0	2ème biopsie	0	50-70	20-60	38-90	200-700	↗	- Hyperuricémie + 2 crises de goutte - Tétanie
CORR... 39 F en 1962	> 4 ans	Néphrite interstitielle + lithiase rénale T.A. 21	0,57 - 2	=	0	++	condensation des plateaux des C.V.	déminéralisation diffuse + tassements C.V D5, L1, L2, L3	±	++ 1ère biopsie	0	0	109-70	24-110	18-66	1100-2500	↗↗	-1) Exploration parathyroïdienne négative. -2) Exploration : adénome intrathymique. Bilan calcique et P ⊕ Constantes cinétiques Adénomectomie ↘
									±	2ème biopsie ++	0	0						
DESCLO... 40 F	> 15 ans	Néphrite interstitielle + lithiase rénale T.A. 20 à 23	1,10 - 2,3	↘ (Cl_s ↗)	0	±	bassin, fémur, rachis, vertèbres en sandwich	0	0	fibrose ++ ostéoclasie discrète	?	0	102-62	50	51-87	256	±	coxopathie bilatérale ; calcifications discales étagées ↗↗ constantes cinétiques bilan Ca ⊖
FANJ... 54 F	> 2 ans	Glomérulo néphrite chronique T.A. 17	1,70 - 1,50	=	+	+	0	déminéralisation diffuse, aspect délavé	++	++	0	0	52-93	13-34	44-58	140-260	Nles	constantes cinétiques ↗ bilan Ca et P ⊕
FONSEC... 55 F	> 12 ans	? T.A. 22	0,55 - 1,12	=	++	0	0	2 fractures cols fémoraux	++	0	0	corticale amincie	80-98	16-108	27-40	1300-2000	Nles	tuberculose ganglionnaire paralysie iatrogène de la VIIIème paire
HORNEC... 51 F	> 11 ans	Polykystose rénale T.A. 21	1,30 - 4,6	↘	++	0	0	Cals sur fissures de Looser					56-86	20-86	56-78	150-1600	↗↗	Tétanie
NANC... 53 F	?	Néphropathie interstitielle vraisemblable T.A. 18	1,25 - 1,80	↘	++	0	0	déminéralisation diffuse. Aspect délavé	++	0	0	0	58-63	28-52	46-54	150-350	↗	Tétanie
RICH... 32 F	> 12 ans	Néphropathie interstitielle sur Reflux vesico urétéral T.A. 14	1 - 1,10	↘	++	0	0		++	±	0	0	98-76	18-108	26-34	150-320	↗	composante tubulaire proximale avec : glycosurie et hyperphosphaturie
RIMBER... 44 M	> 5 ans	? T.A. 24,5	1,2	Nle	++	0	0	Aspect délavé du bassin	++	0	±	0	88-104	69-134	46-86	360-775	?	

E T I O L O G I E

1- FREQUENCE DE L'OSTEODYSTROPHIE RENALE

La fréquence des lésions osseuses au cours de l'insuffisance rénale chronique (I.R.C.) est variable selon les critères de diagnostic utilisés.

Les manifestations cliniques et radiologiques de l'ostéopathie sont très rares. En 1964, CRAVEN (30) ne retrouve que 20 cas sur l'ensemble de son recrutement hospitalier durant 8 ans. La même année VALVASSORI et PIERCE (207) colligeant toutes les néphropathies admises aux Hôpitaux de l'Université de Chicago de 1948 à 1959, recueillent 987 cas dont 380 avec urée élevée. Parmi ces 380 observations, 280 comprennent des documents radiologiques utilisables. 219 ne présentent aucune anomalie osseuse, 61 présentent des altérations, soit 21,78 p. 100 des cas.

Dans une série de 35 cas d'I.R.C., RICHET, DELZANT et MERILLON (172) trouvent des altérations Rx indiscutables dans 5 cas.

Les altérations osseuses semblent beaucoup plus fréquentes anatomiquement :

- BAIRD et LEES (8), effectuant 39 autopsies d'adultes décédés d'insuffisance rénale chronique, trouvent des modifications osseuses vertébrales chez la plupart d'entre eux.

- WIGLEY et HUNTER (212), retrouvent par biopsie de crête iliaque des lésions osseuses dans 50 p.100 des cas d'I.R.C.

La fréquence des lésions en fonction des critères diagnostics est analysée dans le tableau n°I.

2- Nature de la néphropathie

Le type de néphropathie est variable selon les auteurs :

- pour FOLLIS et JACKSON (60) :

9 cas de glomérulonéphrite chronique ;
7 cas de néphro-angio-sclérose ;
3 cas de pyélo-néphrite;

- à l'opposé CRAVEN (30) insiste sur la fréquence de la pyélonéphrite.

- De même, DENT, HARPER et PHILPOT (42) sur leurs 10 ostéodystrophies de l'adulte trouvent :

5 cas de pyélonéphrite chronique ;
2 cas d'hydronéphrose bilatérale ;
1 cas d'agénésie rénale ;
2 cas de cause inconnue.

3- DUREE DE LA NEPHROPATHIE

La plupart des auteurs soulignent le rôle déterminant de la durée d'évolution de l'insuffisance rénale plus que sa gravité immédiate (177, 13, 59, 41, 42, 194, 195, 197, 110, 111, 112, 10, 33).

Récemment KAYE (92), pratiquant une analyse minérale de la 4ème vertèbre lombaire dans 18 cas contrôle, et dans 40 cas d'I.R.C., constate un certain parallèlisme entre la teneur minérale de cet os et la durée de l'insuffisance rénale chronique si celle-ci est supérieure à 1 an.

Dans notre série personnelle : la durée moyenne de la néphropathie est de 10,9 ans pour 11 malades. Chez une malade l'ancienneté de la néphropathie n'a pu être précisée.

TABLEAU I - FREQUENCE DES LESIONS OSSEUSES EN FONCTION DES CRITERES DIAGNOSTIQUES

AUTEURS	Nombre de cas	Lésions osseuses	%
ANATOMO-PATHOLOGIE :			
FOLLIS & JACKSON 1943 (60)	39	19	5I %
BERNER 1944 nécrops (13)	138	78	56,5 %
GILMOUR 1947 nécrops (67)	90	33	36,6 %
LARCAN & Coll. 1963 (100) biopsie osseuse	15	7	46,6 %
RADIOLOGIE :			
RICHET & Coll. 1963 (172)	35	5	14,2 %
VALVASSORI ET PIERCE 1964 (207)	280	6I	2I,78 %

4- RELATION ENTRE NATURE DE L'INSUFFISANCE RENALE ET TYPE DES LESIONS OSSEUSES

Il ne semble exister aucun rapport entre le type d'altération osseuse et la nature de la néphropathie.

5- AGE ET SEXE

- Les manifestations osseuses au cours de l'insuffisance rénale ont été décrites à tous les âges. Dans la série de CRAVEN (30) on trouve 14 adolescents et adultes dont les âges extrêmes sont 16 et 76 ans. Les cas de FOLLIS et JACKSON (60) sont compris entre 16 et 56 ans. Pour CRAVEN l'affection semble deux fois plus fréquente chez la femme, peut être en raison de la plus grande fréquence sur ce terrain des pyélonéphrites chroniques. Dans la série de FOLLIS et JACKSON, on trouve 11 hommes et 8 femmes, soit 45 et 55 p.100.

BERNER (13), dans ses 66 cas d'ostéomalacie compte 27 hommes pour 39 femmes, soit respectivement 40 et 60 p.100. Dans notre série nous trouvons :

- onze femmes ;
- 1 homme.

Nous ne pouvons expliquer cette nette prédominance féminine.

LE SYNDROME CLINIQUE

Le tableau clinique comporte des douleurs osseuses et un syndrome rénal.

1- Les douleurs osseuses

Elles débutent progressivement, sont de type mécanique, calmées plus ou moins longtemps par le décubitus.

Il s'agit habituellement de douleurs pelvi-crurales, siégeant surtout dans l'aine et à la partie antéro-interne de la cuisse, conditionnant une démarche précautionneuse à petits pas ou dandinante. Les douleurs thoraciques sont également très fréquentes, augmentées par la toux ou les mouvements respiratoires profonds.

La pression des os du bassin ou des côtes les exagère.

Ces douleurs sont parfois plus diffuses, profondes, mal systématisées, sans signes objectifs à l'examen. Ces caractères expliquent certaines consultations médicales itératives, voire de neuro-psychiatrie (123).

2- Les signes cliniques liés à l'insuffisance rénale sont souvent dominés par la pâleur cireuse.

Fait important la tension artérielle est souvent normale ou modérément élevée. L'examen du fond d'oeil découvre des altérations habituellement discrètes. Comme l'avait déjà remarqué LUMB (123), cette absence de retentissement vasculaire conditionne en partie la relative lenteur de l'évolution de l'azotémie.

Nous avons noté cependant chez 6 de nos malades une maxima tensionnelle supérieure à 20 mmHg avec lésions du stade I ou II au F.O.

LE SYNDROME RADIOLOGIQUE

Il a fait l'objet de nombreuses descriptions (163, 70, 41, 42, 33, 194, 91, 207, 209).

1- DESCRIPTION ANALYTIQUE

Les altérations radiologiques se groupent sous trois chapitres fondamentaux :
- celles évoquant l'ostéomalacie ;
- celles évoquant l'hyperparathyroïdisme ;
- l'ostéosclérose.

A- Syndrome radiologique d'ostéomalacie. La déminéralisation peut être généralisée, l'augmentation de la radio transparence donnant un aspect flou, tomographique, désormais classique.

Cependant, le signe radiologique le plus souvent révélateur est constitué par le syndrome de LOOSER-MILKMANN. Le nombre des fissures est variable, mais habituellement modéré. Leur siège électif est la jonction ischio-pubienne, le col fémoral, le bord interne de la diaphyse fémorale à sa partie supérieure. Moins souvent les côtes moyennes et le bord externe de l'omoplate. Elles ont généralement l'aspect de traits plus ou moins linéaires, parfois sinueux et commencent au bord de l'os comme une encoche se dirigeant perpendiculairement à l'axe mécanique. La périostose péri-fissuraire est très fréquente soulignant par une bande plus dense les limites de la fissure.

Nous avons observé souvent, soit d'emblée, soit au cours de l'évolution, une image de cal plus ou moins ossifié, notamment au niveau de la jonction ischio-pubienne (obs.9 et 11).

B- Altérations osseuses évoquant l'hyperparathyroïdisme

- depuis qu'ALBRIGHT et coll. (3) ont créé le terme de "renal osteitis fibrose systica", de nombreux auteurs ont retrouvé ce type d'anomalie radiologique : DENT et HODSON (41), STANBURY (197), JACKSON et MUNKITTRICK (88), LEVIN et GENOVESE (108), HERBERT, MILLER et RICHARDSON (86) ; DECOULX, VANDENDORP et BONTE (38), GLASGOW et ROBINSON (70), CRAVEN (30).

- Le signe radiologique majeur est une déminéralisation diffuse plus ou moins géodique du squelette. Plusieurs auteurs ont insisté sur certaines lésions :

a- Erosions osseuses sous-périostées des phalanges des doigts, souvent plus prononcées au niveau des phalanges moyennes (PUGH (163), GLASGOW et ROBINSON (70), STANBURY (194), ZIMERMANN (217)).

b- Destructions irrégulières de la houppe osseuse de la phalange terminale avec au maximum tassement et aspect de pseudo-hippocratisme digital (STANBURY (194), POLLAK (160), JACKSON et MUNKITTRICK (88)).

Assez souvent existent des géodes, très petites, très nombreuses, notamment au niveau du crâne lui donnant un aspect vermoulu rappelant l'ostéoporose granuleuse de LIEVRE (117).

Par contre, l'absence habituelle de kystes osseux volumineux a été soulignée par CHODACK, DERMAN et KANTROVITZ (24 (24), fait noté également par GILMOUR (67).

C- Ostéosclérose

a- Rappel historique

Avant 1954 les documents sur l'ostéosclérose associée à l'insuffisance rénale sont rares.

GINZLER et JAFFE en 1941 (68) notèrent chez des patients urémiques, une densification osseuse grossière.

Ces auteurs mentionnèrent les découvertes semblables de RUTISHAUSER et coll. (178) et de MACH et RUTISHAUSER (128). DAVIS en 1953 (37) décrit chez un homme de 68 ans une ostéosclérose localisée à la colonne lombaire et dorsale, ainsi qu'au pelvis et très discrètement au crâne. Il soulignait par ailleurs la dureté de la moelle sternale.

CLAIREAUX la même année, décrit le cas d'un enfant de 8 ans qui, à la phase terminale d'une glomérulo-néphrite chronique, présenta un épaississement fusiforme des métacarpiens et des côtes.

CRAWFORD et coll. (31) rapportent en 1954 trois cas d'ostéosclérose associée à une insuffisance rénale avancée. Dans le premier cas l'ostéosclérose est généralisée. Dans les autres la localisation est lombaire.

BROOKFIELD et coll. en 1955 (15) ajoutent un nouveau cas. Le patient de KARANI (90) présente une ostéosclérose des vertèbres dorso-lombaires, des os de la face et du crâne.

WOLF et DENKO (215) décrivent 7 cas d'ostéosclérose dont un présentait une hyperostose marquée du frontal et de la base du crâne. Les vertèbres lombaires étaient atteintes dans les 7 cas.

KAYE et coll. (91) dans une étude métabolique très complète, décrivent en 1960 12 cas d'ostéosclérose.

CRONQUIST en 1961 (33), faisant la revue des ostéonéphropathies, rapporta 7 cas supplémentaires et souligna la constance de l'atteinte vertébrale.

ZIMMERMAN en 1962 (217), fait à propos de 4 cas une excellente revue d'ensemble de l'ostéosclérose et souligne son caractère souvent localisé.

b- Description analytique

Pour ZIMMERMAN, le signe le plus précoce est une augmentation de la densité trabéculaire. Apparait ensuite une fusion des travées avec augmentation de la densité, Le dernier stade est représenté par un os dense, homogène, où la trabéculation a pratiquement disparu.

Les régions les plus souvent atteintes sont la colonne vertébrale et plus particulièrement les dernières vertèbres dorsales et les premières lombaires, pour SUSSMANN et POPPEL (200), une seule vertèbre peut être atteinte.

Habituellement les corps vertébraux présentent une diminution homogène de la radio-transparence.

Cependant plusieurs auteurs ont noté que l'ostéosclérose pouvait être plus marquée dans les parties adjacentes aux plateaux vertébraux. L'os intermédiaire parait alors, par contraste, ostéoporotique. Pour décrire cet aspect, DENT (41) créa le terme de "rugger jersey spine".

Les 4 observations de ZIMMERMAN (217), mais surtout la deuxième et la troisième, présentent un aspect identique et l'auteur souligne la ressemblance étroite avec la vertèbre en "sandwich" observée dans des cas d'ostéopétrose de l'adulte.

Les atteintes les plus fréquemment citées sont ensuite le bassin et les côtes. La fréquence des localisations est ainsi résumées :

Nombre de cas : 57

- vertèbres : 47
- bassin : 24
- côtes : 14
- fémur : 13
- crâne : 6
- généralisée : 7
- localisations rares : omoplate 1
  clavicules 3
  radius 1
  cubitus 1
  tibia 1
  extrémités 1

D- Ostéoporose

Rarement la déminéralisation affecte le type ostéoporotique (cas n°1 de JOINER et THORNE) (89). La radio-transparence prédomine au bassin, aux cols fémoraux, à la colonne vertébrale avec à ce niveau un aspect strié vertical. Les corticales paraissent amincies, souvent l'aspect trabéculaire semble souligné. Un aspect biconcave des corps vertébraux, voire des tassements (observations personnelles n°3 et n°5) peuvent être observés. En fait, le diagnostic d'ostéoporose a été exceptionnellement porté radiologiquement.

E- Fractures spontanées

Cette éventualité est citée par plusieurs auteurs : HAMBURGER et coll. (76) dans 2 cas, STANBURY (194) décrit le cas d'une jeune femme de 22 ans présentant une urée à 1,90 g/litre ayant présenté à sa première grossesse plusieurs fractures de côtes.

CRONQUIST (33) observe une double fracture des branches supérieure et inférieure de l'ischion à droite, chez une femme de 54 ans, par ailleurs porteuse d'une ostéosclérose vertébrale.

DENT et coll. (42) observent 2 cas : l'un avec fracture bilatérale des cols fémoraux ; l'autre avec fracture de l'extrémité supérieure de l'humérus au niveau d'une volumineuse zone kystique.

FELTS et coll. (55) constatent une fracture spontanée ayant d'ailleurs rapidement consolidé après la deuxième intervention visant à supprimer l'hyperparathyroïdisme réactionnel.

Dans notre série, Madame FONS (obs. n°8) présenta deux fractures pathologiques des cols fémoraux.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

De nombreux auteurs ont donné une description des altérations anatomo-pathologiques observées au niveau de l'os et des différents tissus ou organes au cours de l'insuffisance rénale chronique (3, 13, 60, 59, 83, 67, 68, 160, 199).

I- MATERIEL ET METHODE

Les prélèvements osseux sont faits pour la plupart soit par ponction-biopsie de la crête iliaque, soit à l'autopsie au niveau des différents os, notamment : crête iliaque, côtes et corps vertébraux.

L'étude microscopique est faite :

- soit après décalcification de l'os et inclusion dans la paraffine puis coloration à l'hématoxyline éosine ;
- soit sur l'os non décalcifié en utilisant :

1- Un fixateur neutre empêchant la décalcification: alcool absolu ou formol tamponné.

2- Un matériel d'inclusion représenté par des matières plastiques diverses : métacrylate ou résines polyesters.

3- Des coupes d'épaisseur variable : soit coupe mince 2 à 15 μ , soit coupe épaisse 50 à 150 μ . L'étude de ces coupes peut être faite soit en microscopie optique après coloration, soit par micro-radiographie et densitométrie.

Dans notre série d'observations, 10 biopsies osseuses ont été pratiquées :

- dans 5 cas, l'os a été examiné selon la technique utilisant l'os décalcifié ;

- dans 5 cas, l'os non décalcifié a été examiné en microscopie optique après coloration :

. soit au bleu de toluidine pH 2,8 ;

. soit au solochrome cyanine, selon la technique de Madame le Docteur MATRAJT (129).

Cette coloration a plusieurs avantages, elle permet :

1/ de différencier nettement le tissu ostéoïde dont la coloration orange franc contraste avec le bleu-gris du tissu calcifié ;

2/ de préciser les zones d'ostéoïde faiblement calcifiées;

3/ de localiser les régions où s'effectuent les premiers dépôts calciques (front de calcification).

Dans un cas (obs. n° 3), une étude micro-radiographique a été effectuée selon la technique de Monsieur LAVAL-JEANTET (102) (Laboratoire de micro-radiographie du CNRS directeur : M. JUSTER).

Cette technique permet de localiser et de mesurer le contenu calcique des différentes micro-structures osseuses, ainsi que le montre la fig. n°1.

2- RESULTATS

Plusieurs types de lésions peuvent être observés :

a- Bordures ostéoïdes

Elles sont le plus souvent nombreuses, tapissant la plupart des travées osseuses (13, 60, 67, 194, 199).

Tous les auteurs ont insisté sur l'épaisseur souvent considérable des bordures ostéoïdes.

BERNER (13), parmi ses ostéopathies de l'insuffisance rénale trouve 11,5 p.100 des cas avec bordures ostéoïdes d'épaisseur supérieure à 15-20 μ et dans certains cas supérieure à 100 μ . BERNER soulignait également une inégalité des répartitions de l'ostéoïde selon les os, les localisations préférentielles étant les corps vertébraux et les côtes. Parmi nos observations nous retrouvons ce type de lésion chez 7 malades. Le meilleur exemple étant donné par l'observation n° 8 figure n°2.

STANBURY (198) a montré récemment, par étude histologique quantitative, du tissu osseux non décalcifié, qu'il existait au cours de l'ostéomalacie rénale, une augmentation de la masse totale de la matrice osseuse, mais que la masse du tissu minéralisé était sensiblement normale.

b- Fibro-ostéoclasies

Depuis ALBRIGHT (3), les descriptions de l'ostéite fibreuse se sont multipliées (13, 60, 67, 194).

Les bords des travées osseuses apparaissent irréguliers, festonnés, encochés par des lacunes de résorption. Ces lacunes peuvent être vides ou contenir des ostéoclastes.

La moelle osseuse subit une transformation fibreuse plus ou moins importante.

Ici encore, les différentes pièces du squelette ne sont pas atteintes de façon égale.

Parmi nos observations, ce type de lésion est retrouvé dans 3 cas, dont un exemple particulièrement démonstratif chez Madame CAR... , fig. n°3.

c- L'ostéosclérose

Les travées sont épaissies, disposées irrégulièrement, plus ou moins tassées les unes contre les autres. Les espaces médullaires sont rétrécis et peuvent parfois disparaître. Il en résulte une augmentation de la masse osseuse, que celle-ci soit minéralisée ou non.

Cependant HAUST et coll. (83) par études micro-radiographique et densitométrique faites sur les corps vertébraux de 11 patients décédés d'insuffisance rénale chronique, font une critique de la définition histologique de l'ostéosclérose. Ils font remarquer en effet que radiologiquement l'augmentation de la densité osseuse peut être due soit à une augmentation de la masse protéique minéralisée, soit à une augmentation du taux moyen de minéralisation, sans modification de la masse de la matrice osseuse totale, soit à une altération de la composition chimique du minéral osseux, soit enfin à une combinaison variable entre ces trois possibilités. Par conséquent pour ces auteurs la définition de l'ostéosclérose ne saurait être que radiologique.

d- Ostéoporose

L'amincissement lisse et la raréfaction des travées osseuses n'ont été retrouvés qu'exceptionnellement au cours de l'insuffisance rénale chronique. BERNER (13) ne retrouve que 5 cas sur 138 chez des sujets relativement jeunes âgés respectivement de 21, 35, 43, 41 et 49 ans. Cependant il cite également 61 sujets âgés présentant ce type de lésion. GINZLER et JAFFE (68) citent également, dans leur classification des lésions histologiques, le cas de malades présentant une raréfaction des travées osseuses évoquant l'ostéoporose.

JOINER et THORNE (89), ne confirment pas histologiquement l'ostéoporose évoquée radiologiquement dans un de leurs cas. Par contre, ZIMMERMAN (217) dans ses cas n° 2 et 3 d'ostéosclérose, découvre des lésions histologiques évoquant l'ostéoporose. Pour notre part, en dehors d'un amincissement des corticales chez Madame F..., observation n°8, nous n'avons pas trouvé de lésion histologique de ce type.

e- Calcifications métastatiques

Le diagnostic est rarement porté cliniquement ou radiologiquement.

Les localisations habituelles sont : les poumons, les reins, le myocarde, les parois artérielles, la cornée, l'estomac. Beaucoup plus rarement les calcifications siègent au niveau du tissu sous-cutané. JACKSON et MUNKITTRICK (88) n'en retrouvent, en 1962, que 5 cas décrits dans la littérature.

Leur description est résumée dans le tableau n°II .

f- Les parathyroïdes

1/ Macroscopie

a/ Rappel de l'aspect normal. ROTH (173), dans une étude anatomo-pathologique remarquable, définit la taille moyenne de ces glandes, soit 4-6 mm x 2-4 mm x 0,5-2mm et leur poids, soit 30 à 35 mg, ses données sont assez différentes des chiffres normaux de GILMOUR (66) : 118 mg $\pm$ 48 mg chez l'homme, 131 $\pm$ 45 mg chez la femme. Il faut à ce propos remarquer l'extrême difficulté technique de la dissection soigneuse de ces glandes.

TABLEAU II - CALCIFICATIONS METASTATIQUES

AU COURS DE L'OSTEODYSTROPHIE RENALE

eurs	Cas	Siège	Hyperpara-thyroïdie associée	Ca_s	P_s	Produit Ca x P normal 3500 à 4500
SKIN & FOX 1950 (46)	1	multiples	++(opérée)	Nl	↗	>4000 (guérison après intervention sur parathyroïde)
IN & GENOVESE 1950 (108)	1	articu-laires	++	100	94	9400
NER THORNE 1953 (89)	1	coude épaule doigt	+++	110	74	8140
	2	artères	++	95	↗	4000
	3	oculaires	?	106	60	6360
AN & Mac N 1954 (131)	1	sous-cuta-né	++	91 105 95	60 79 83	5500 8300 7900
FORD & RTE 1955 (32)	1	artères	++	88	111	9768
KFIELD & COLL 1955 (15)	1	multiples	-	Nl	100	⩾9500
BURY & COLL 1960 (196)	1	vaisseaux	++	90	↗	⩾4000
QUIST 1961 (33)	1	multiples	+	100	70	7000
	2	sous-cuta-né	++	104	50	5200

CALCIFICATIONS METASTATIQUES (suite)
AU COURS DE L'OSTEODYSTROPHIE RENALE

teurs	Cas	Siège	Hyperparathyroïdie associée	Ca_s	P_s	Produit Ca x P normal 3500 à 4500
T et COLL. 1961 (42)	1	artères	++ radios, histologie	103	63	6489
	2	artères	++	69	60	4140
	3	multiples	++ radios, histologie	103	102	10506
	4	cornée	++	106	?	> 5000 intoxication vitamine D
OLEY & COLL. 1961 (57)	1	sous-cutané	++ (opéré)	N1	↗	4000 (disparition très rapide des calcifications après parathyroïdectomie)
KSON KITTRICK 1962 (88)	1	sous-cutané	++	95	99	9500
MERMAN 1962 (217)	1	articulations	++	95 106	80 73	7600 7738
ENBERG & THOLOW 1963 (49)	1	peau artères	++	101	93 59 →	9400 disparition complète des calcifications
HOLS ET ROTH 1963 (140)	1	vaisseaux	++	132	66	8712
ERSON & COLL 1963 (5)	1	vaisseaux	++	105	85	8925
SON & COLL 1965 (214)	1	multiples	++ (par opération)	↗	N1	> 4000
	2	multiples	++	↗	↗	> 4500
personnel. ervation 5.	1	disques inter-vertébraux	++	102	5I	> 5202

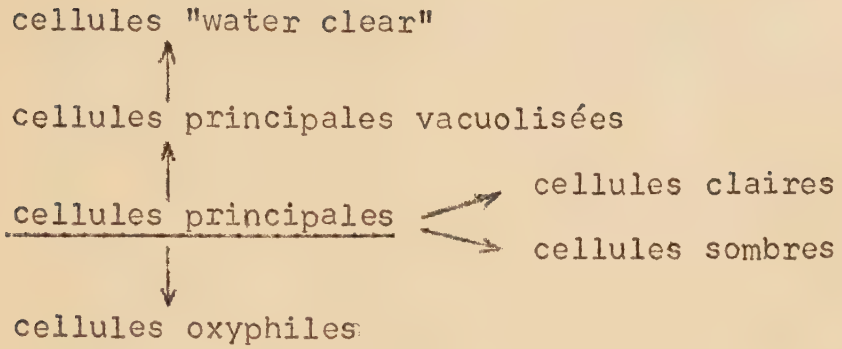
b/ Il souligne un fait important, l'aspect macroscopique de l'hyperparathyroïdisme secondaire à l'insuffisance rénale chronique est identique à celui observé dans l'hyperplasie parathyroïdienne primitive.

Les quatre glandes sont de taille augmentée quoique de façon non uniforme. Les glandes inférieures sont habituellement plus grandes que les glandes supérieures, le poids total des parathyroïdes variant de 200 mg à plusieurs grammes. Les glandes sont légèrement irrégulières mais souvent gardent leur forme normale. Elles sont de teinte grisâtre ou rougeâtre à la coupe, d'aspect homogène ou nodulaire.

2/ Microscopie

a/ Aspect normal : les adipocytes voient leur nombre augmenter avec l'âge : pratiquement absents chez l'enfant, ils apparaissent à la puberté représentant 50 p.100 du tissu glandulaire au milieu de la 5ème décade.

La cellule principale est l'élément cytologique essentiel : elle mesure 6 à 8 de diamètre avec un noyau central de 4 à 5 , le cytoplasme est habituellement légèrement éosinophile. Il peut y avoir une vacuolisation extensive et au maximum le cytoplasme devient invisible définissant la "water clear cell" qui peut être observée dans le tissu normal. Les cellules oxyphiles, de taille deux fois plus grande que la cellule principale, ont un cytoplasme fortement éosinophile, ce type de cellule augmente avec l'âge, le schéma cytologique de la glande normale est ainsi représenté par ROTH :



b/ Dans l'hyperparathyroïdisme secondaire :
la quantité de tissus graisseux est considérablement diminuée, voire absente.

Le plus souvent existe des bandes diffuses de cellules principales claires, voire partiellement vacuolisées, elles furent retrouvées par POLLACK (160) dans les 35 cas où l'histologie fut décrite. Il peut y avoir également des ilôts de cellules oxyphiles, 16 cas sur 35 pour POLLACK ou à cytoplasme vide (water clear cell). Bien que FRITZ et BRINES (63) aient décrit un type cellulaire particulier au cours de l'hyperplasie secondaire, ROTH (174) pense que l'aspect microscopique des 4 glandes ne peut être distingué de l'hyperplasie primitive à cellules principales, et d'autre part celui d'une seule glande de l'aspect d'un adénome. Enfin la présence d'une seule glande normale exclut la possibilité d'hyperplasie, de même la présence d'une bande de tissu normal autour de la tumeur.

LESIONS RADIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES :

ESSAI DE SYNTHESE

1- FREQUENCE DES DIFFERENTS TYPES D'OSTEOPATHIE

La fréquence des différents types d'ostéopathie est donnée par le tableau n°III. Si l'on se réfère à ce tableau, les deux types d'ostéopathie les plus fréquentes sont l'ostéite fibreuse et l'ostéomalacie. Elles représentent respectivement 59,94 % et 66,66 % des cas.

Contrairement à ce que pensait ALBRIGHT, l'ostéite fibreuse n'est donc pas la lésion exclusive définissant l'ostéodystrophie rénale. L'ostéomalacie semble en effet au moins aussi fréquente. Dans nos 12 observations, l'ostéomalacie a été beaucoup plus souvent retrouvée. En fait, la fréquence de telles lésions est surtout fonction des critères de diagnostic utilisés. Ainsi, chez 10 patients décédés d'insuffisance rénale chronique, sans altérations osseuses radiologiquement visibles, les prélèvements osseux post-mortem nous ont montré dans 9 cas, des lésions osseuses. 8 étaient du type fibreux ostéoclasique, la fibrose étant plus ou moins marquée, un cas était du type ostéo-malacique. Rappelons par ailleurs, que la strie de LOOSER-MILCKMANN est un signe représentant essentiellement un remaniement osseux intense, et non obligatoirement pathognomonique de l'ostéomalacie.

2- FREQUENCE DE L'OSTEOSCLEROSE

VALVASSORI et PIERCE (207) ont précisé la fréquence de l'ostéosclérose à partir de leurs 61 observations d'ostéopathie, 49 présentaient une diminution de la densité osseuse, 12 présentaient une ostéosclérose, soit environ 20 p 100 des cas.

TABLEAU III - FREQUENCE DES DIFFERENTS TYPES d'OSTEOPATHIE.

eurs	lésions osseuses Nombre de cas	Ostéite fibreuse	Ostéo-malacie	Ostéo-sclérose	Ostéo-porose	lésions associées fibro-ostéoclasie + ostéomalacie
LIS & ISON 3(60)	19	13	19	0	0	13
ER 4 (13)	78	42	66	2	5 + 61 agés	> 50
OUR 7 (67)	12	12	0	3	0	8
AN & Coll. sie use 3 (100)	7	1	3	0	1	0 remaniement pagétoïde
T & i (42)	10	8	5	6	0	3
BURY 2 MB (199)	6-5 adultes 1 adolescent	6	4	5	0	4
EN 4 (30)	15	13	4	13	2	3
ie nnelle	Autopsies 9	8	1	0	1	2
	Observ. 12	4	10	3	1 ±	2
AL :	168	107	112	32	10	> 85

Comme le montre le tableau n°IV concernant les différents cas publiés d'ostéosclérose, la néphropathie interstitielle ou pyélonéphrite chronique semblait être le plus souvent en cause. KAYE et Coll. (91) pensent que la relative rareté de l'ostéosclérose dans les autres types de néphropathie, résulte de la nécessité d'une maladie longuement compensée. VALVASSORI (207) donne 5 et 25 ans comme chiffres extrêmes de la durée de la maladie rénale.

Sur la série que nous avons colligée, une fois seulement nous trouvons une durée inférieure à 5 ans (cas n°3 de CRONQUIST) (33) cependant HAUST et coll. (83) chiffrent à 12 mois la durée minimum de la néphropathie. Leur étude porte il est vrai, sur 27 enfants ou adolescents.

3- ASSOCIATION DES DIFFERENTS TYPES D'OSTEOPATHIE

a- Ostéomalacie - Ostéite fibreuse. L'association de plusieurs types de lésions est une éventualité fréquente puisque la seule association ostéidose-fibrostéoclasie, représente plus de 50 % des cas. L'intensité respective des deux types d'altération est difficile à apprécier.

BERNER (13) trouve des cas où la fibrostéosclérose est intense et l'ostéidose discrète. Mais aussi des cas où les bordures ostéoïdes sont épaisses et nombreuses et où la fibrostéoclasie est nette ou à l'opposé discrète. Les rapports entre ces deux types de lésions demandent donc à être mieux précisés, à la fois sur le plan morphologique et physiopathologique.

b- Ostéite fibreuse - hyperplasie parathyroïdienne cette association est peu fréquente selon POLLACK et coll. (160). Parmi 91 autopsies de sujets décédés d'insuffisance rénale chronique, ces auteurs découvrent seulement dans 17 cas l'association d'une néphropathie chronique, d'une ostéite fibreuse, et d'une augmentation de la taille des parathyroïdes. Chez 5 patients les altérations osseuses étaient très sévères pourtant le diagnostic ne fut porté que dans 2 cas.

RICHET, DELZANT et MERILLON (172), reprenant en 1963 tous les cas de la littérature, ne retrouvent que 37 cas associant de façon indiscutable : néphropathie chronique, lésions osseuses évocatrices d'hyperparathyroïdisme, hyperplasie parathyroïdienne nette. BERNER (13) étudiant 10 autopsies où les parathyroïdes ont pu être examinées, soulignait déjà un fait important : l'intensité de l'ostéopathie n'est pas toujours proportionnelle au degré d'hyperplasie parathyroïdienne.

GILMOUR (67), FOLLIS (59), ont également décrit certains cas d'ostéite fibreuse sévère, sans hyperplasie parathyroïdienne significative. Par contre, la réciproque semble exceptionnelle.

c- L'ostéosclérose est souvent associée à d'autres lésions osseuses. VALVASSORI et PIERCE (207) précisant en 1964 les critères radiologiques de l'ostéosclérose, isolent trois aspects schématiques : l'ostéosclérose réticulaire, l'ostéosclérose granuleuse, et enfin l'oblitération médullaire complète. Pour ces auteurs, les deux premiers types sont toujours associés à l'ostéomalacie ou l'ostéoporose, tandis que le troisième correspond à l'ostéosclérose pure.

Quatre des cas de KAYE (91) présentaient de larges bordures ostéoïdes. Chez la malade de KARANI (90) étaient associées : ostéosclérose, ostéite fibro-kystique et ostéoporose. Le 2ème et le 3ème cas de ZIMMERMAN présentaient une ostéoporose à l'autopsie. En fait, l'éventualité la plus fréquente est l'association de l'ostéosclérose à des lésions osseuses d'hyperparathyroïdisme. Sur les 57 cas que nous avons colligés nous retrouvons une telle association, confirmée par l'autopsie, dans 41 cas (tableau n°IV).

La fréquence de cette association a conduit BROOKFIELD et coll. (15) à faire de l'ostéosclérose une lésion appartenant en propre à l'hyperparathyroïdisme secondaire. Cette hypothèse a été contredite par plusieurs auteurs :

BEVERIDGE et coll. (14) décrivirent l'histoire d'une femme de 63 ans, porteuse d'une lithiase rénale récidivante depuis 22 ans et d'une azotémie depuis 6 ans. L'examen radiologique montrait une ostéosclérose au niveau du crâne, du rachis, du pelvis, des fémurs, des tibias et des péronés, en même temps qu'une résorption de type hyperparathyroïdien. L'hypercalcémie initiale suggéra un hyperparathyroïdisme primitif, celui-ci fut vérifié à l'autopsie devant la constatation d'un adénome parathyroïdien.

ELLIS et HOCHTSIM (50) décrivent des foyers de sclérose dans le crâne de 5 patients atteints d'hyperparathyroïdisme primitif. 3 cas furent bien étudiés, aucun de ces cas ne présentait d'insuffisance rénale chronique, l'intervention chirurgicale découvrit un adénome chez chacun.

WILLS et coll. (213) rapportent le cas d'une femme de 63 ans azotémique, porteuse d'une ostéosclérose du crâne, des côtes, des vertèbres dorso-lombaires, à côté de lésions typiques d'hyperparathyroïdisme. Un adénome volumineux, hémorragique fut retrouvé à l'intervention. Après l'intervention on assista à une guérison de l'ostéite kystique mais la sclérose persista.

TABLEAU N° IV

L'OSTEOSCLEROSE AU COURS DE L'INSUFFISANCE RENALE

OSTEOSCLEROSE au cours de l'Insuffisance rénale

AUTEUR	CAS, AGE, SEXE	TYPE DE NEPHROPATHIE ET DUREE	SIEGE DE L'OSTEOSCLEROSE	HYPERPARATHYROIDISME SECONDAIRE	BIOLOGIE		
					Ca mg/l	P mg/l	phosphatase alcaline
DAVIS 1953 (37)	1 - 68 - M	Pyélonéphrite chronique	Vertèbres dorso-lombaires pelvis crâne	0	76-94	94	↗↗
CRAWFORD et coll. 1954 (31)	1 - 42 - M	Néphrite interstitielle	base du crâne bassin, côtes	0	60-80	20-30	↗
	2 - 17 - F	Néphrite interstitielle	vertèbres lombaires en sandwich	0 1 parathyroïde retrouvée	< 85	50-97	
	3 - 26 - M	Néphrite interstielle sur troubles sphinctériens	vertèbres lombaires en sandwich	hyperplasie de 3 parathyroïdes	< 70	59-82	↗↗
BROOKFIELD et coll. 1955 (15)	1 - 26 - M	Atrophie glomérulaire	vertèbres lombaires en sandwich	résorption sous-périostée des P2 - Hyperplasie à cellules principales sur les 4 parathyroïdes	105 110 120 90	100 100 120	↗
KARANI 1955 (90)	1 - 41 - F	Néphrite interstitielle	vertèbres lombaires en sandwich	érosion sous-périostée + kystes			
WOLF & DENKO 1958 (215)	1 - 42 - F	Petits reins. Glomérulo-néphrite chronique depuis > 8 ans.	Radios : crâne, vertèbres. Misto : généralisée, maximum de densité vers le cortex	3 parathyroïdes retrouvées 1 6x6x5 mm hyperplasie à cellules principales	94	44	↗
	2 - 58 - M	Glomérulo néphrite chronique depuis > 9 ans.	Vertèbres lombaires, côtes	0	92	34	Nle
	3 - 55 - M	Néphrite interstitielle depuis > 5 ans	1ère vertèbre lombaire côtes	0	79	28	Nle
	4 - 64 - M	Néphrite interstitielle depuis > 15 ans	vertèbres lombaires bassin	0	102	37,4	Nle
	5 - 53 - M	Glomérulo néphrite chronique	généralisée	0	95,2	27	Nle
	6 - 62 - M	Glomérulo néphrite chronique depuis > 6 ans	Vertèbres lombaires et pelvis	0	100	30	Nle
	7 - 21 - F	Néphrite interstitielle sur troubles sphinctériens depuis > 20 ans	Côtes Bassin vertèbres lombaires	0	46	128,8	↘
	1 - 33 - F	Pyélonéphrite + néphrosclérose depuis > 6 ans	généralisée	4 Parathyroïdes hyperplasiées	91 - 111	20-63	Nle
KAYE & coll. 1960 (91)	2 - 22 - M	Pyélonéphrite + néphrosclérose depuis > 11 ans	généralisée	Résorption P3, P2, disparition lamina dura, toutes les parathyroïdes ↗	75-95	79-155	↗
	3 - 27 - M	Pyélonéphrite depuis > 3 ans	vertèbres lombaires bassin, fémur	autopsie : hyperplasie, parathyroïdienne marquée	96-114	90	
	4 - 16 - F	Pyélonéphrite + sclérose urétérale depuis > 1 an	vertèbres lombaires bassin fémur radius-cubitus	résorption sous-périostée +++ parathyroïdes non retrouvées	45-98,9	44-107	↗↗
	5 - 47 - F	Pyélonéphrite chronique depuis > 15 ans	Vertèbres pelvis côtes	résorption sous-périostée. Phalanges et clavicules.	78-108	58-140	Nle
	6 - 63 - M	Pyélonéphrite chronique + néphrosclérose depuis > 15 ans	vertèbres pelvis côtes fémur	0	39-97	29-78,4	Nle
	7 - 35 - M	Pyélonéphrite chronique, durée ?	vertèbres pelvis - fémur côtes - clavicules	autopsie ±	39,2-83,5	34,5-140	Nle
	8 - 77 - M	- Pyurie depuis > 14 ans - urée depuis > 14 ans	vertèbres lombaires bassin	±	86-98	39-49	Nle
	9 - 59 - M	Pyélonéphrite chronique + glomérulo néphrite diabétique depuis > 2 ans	vertèbres lombaires	?	58-73	71-108	Nle
	10 - 18 - F	Pyélonéphrite chronique durée ?	vertèbres côtes fémur - crâne	±	67-91	70-91	↗
	11 - 53 - M	depuis > 12 ans	vertèbres lombaires côtes crâne extrémités	±	66-88	36-56	↗
	1 - 16 - M	Pyélonéphrite chronique	corps vertébraux	++	88	61	↗↗
ENT & oll. 1961 (42)	2 - 17 - F	Pyélonéphrite depuis > 15 ans	généralisée, cause d'exophtalmie	++	83	57	↗↗
	3 - 32 - M	Pyélonéphrite chronique depuis > 8 ans	généralisée, diagnostic d'ostéopétrose	0	56	68	Nle
	4 - 41 - F	Pyélonéphrite chronique depuis > 20 ans	vertèbres lombaires en sandwich	0	79	54	↗↗
	5	Décrit par CRAWFORD et collaborateurs en 1954					

AUTEUR	CAS, AGE, SEXE	TYPE DE NEPHROPATHIE ET DUREE	SIEGE DE L'OSTEOSCLEROSE	HYPERFARATHYROTDISME SECONDAIRE	BIOLOGIE		phosphatase alcalique
					Cas mg/l	Pa mg/l	
CRONQUIST 1961 (33)	1 - 17 - M	Polykystose rénale	généralisée	Résorption sous-périostée	100	70	↗↗
	2 - 36 - F	Néphropathie interstitielle sur rein en fer à cheval	vertèbres lombaires	Résorption sous-périostée	90	104	↗
	3 - 54 - F	Pyélonéphrite depuis > 3 ans	Vertèbres en sandwich	Fracture pathologique. Hyperplasie des parathyroïdes	104-112	50-60	
	4 - 25 - M	Néphrosclérose depuis > 6 ans	Vertèbres lombaires bassin - fémur tibia	Erosions extrémités, extrémités des clavicules, hyperplasie ++ de toutes les parathyroïdes	124	90	↗
	5 - 37 - F	Néphrite interstitielle + lithiase depuis > 12 ans	Vertèbres dorso-lombaires	Erosions sous-périostées	112	42	↗↗
	6 - 29 - M	Néphrite interstitielle depuis > 10 ans	Généralisée	Erosions sous-périostées des P2	73	60	
	7 - 48 - M	Glomérulonéphrite chronique depuis > 15 ans	Toutes les vertèbres	0	56-38	70	
ZIMMERMAN 1962 (217)	1 - 53 - F	Pyélonéphrite chronique	Vertèbres en sandwich Côtes Bassin	Résorption sous-périostées des P2 hyperplasie des 4 glandes.	70 66 24	56 59 111	↗↗
	2 - 21 - M	Pyélonéphrite chronique depuis > 9 ans	Vertèbres dorso-lombaires en sandwich	Résorption sous-périostées de P2 et de P3	95 106	80 73	↗↗ ↗↗
	3 - 39 - F	Pyélonéphrite chronique depuis > 15 ans	Vertèbres dorso-lombaires en sandwich - Côtes - Bassin	Résorption sous-périostées de P2 et de P3	101 101 105	65 64 116	↗↗ ↗↗ ↗↗
	4 - 50 - F	Pyélonéphrite chronique depuis > 30 ans + lithiase rénale	vertèbres dorso-lombaires en sandwich	Résorption sous-périostée de P2 et de P3	97 69 72 88	38 94 53 52	Nle Nle Nle ↗
STANBURY et LUMB 1962 (199)	1 - 42 - F	Pyélonéphrite bilatérale depuis > 20 ans	Vertèbres lombaires	Résorption sous-périostée	56	49	↗↗
	2 - 30 - F	Pyélonéphrite ?	Vertèbres lombaires	Résorption sous-périostée	75	62	↗↗
	3 - 17 - M	?	Fémur	Ostéite fibreuse généralisée	89	74	↗↗
	4 - 33 - F	Néphropathie congénitale	Vertèbres en sandwich	Ostéite fibreuse hyperplasie des 4 glandes parathyroïdes. Parathyroïdectomie. Poids total : 3,59 g	90	79	↗↗
	5 - 35 - F	Glomérulonéphrite chronique de l'enfance	Vertèbres en sandwich	Ostéite fibreuse + hyperplasie des 4 glandes. Parathyroïdectomie poids total : 2,59 g	91	69	↗
EISENBERG et BARTHOLOW (49) 1963	1 - 18 - M	Pyélonéphrite chronique depuis > 10 ans	Vertèbres lombaires	Résorption sous-périostée crâne vermoulu	101	93	↗↗
VALVASSORI et PIERCE 1964 (207) 10 adultes sur 12 cas	1 - 16 - F	Glomérulo néphrite chronique depuis > 6 ans	Humérus, omoplates Clavicules, côtes	*VERIFICATION AUTOPSIQUE GLANDES PARATHYROIDES HYPERPLASIQUES SAUF DANS UN CAS*	42-85	73-127	
	2 - 15 - F	Pyélonéphrite chronique ?	Vertèbres, crâne, bassin		50-98	36-97	↗
	3 - 23 - M	Pyélonéphrite chronique depuis > 6 ans	Vertèbres lombaires bassin - fémurs		80-96	48-97	
	4 - 25 - M	Pyélonéphrite chronique depuis > 19 ans	Vertèbres lombaires bassin		68-75	140-150	
	5 - 30 - M	Glomérulo néphrite chronique depuis > 12 ans	Vertèbres lombaires bassin fémurs clavicules		87	123	Nle
	6 - 29 - F	Pyélonéphrite chronique depuis > 5 ans	Vertèbres lombaires bassin fémurs côtes		63-94	64-90	
	7 - 45 - F	Pyélonéphrite chronique depuis > 6 ans	bassin rachis côtes humérus		52-130	13-97	↗
	8 - 53 - M	Glomérulo néphrite chronique depuis > 6 ans	bassin fémurs vertèbres lombaires		82-100	41-78	
	9 - 29 - M	Glomérulo néphrite chronique depuis > 7 ans	bassin fémurs vertèbres lombaires		65-91	38	
	10 - 16 - F	Pyélonéphrite chronique depuis > 16 ans	bassin vertèbres lombaires		42	15-88	
STABLES et coll. 1964 (193)	1 - 13 - M	Atrophie rénale	vertèbres lombaires	Résorption sous-périostée vérification chirurgicale	• 132		
Cas personnel	1 - 41 - F	Néphrite interstitielle + lithiase rénale depuis > 20 ans	bassin, fémur vertèbres en sandwich	↗ des constantes cinétiques pas d'autopsie	* 90,5	* 51	↗

• Cette crise hypercalcémique a entraîné l'intervention qui découvrit l'hyperplasie globale des parathyroïdes

* Calcémie et phosphatémie moyenne

AITKEN, KERR et LLOYD (2) décrivent en 1964 le cas d'une femme de 70 ans, présentant un hyperparathyroïdisme primitif typique. Il existait une augmentation de l'épaisseur osseuse des régions fronto-pariétales et des bandes de sclérose sous-chondrales au niveau des corps vertébraux dorsaux et lombaires, associés à un tassement partiel. L'hyperparathyroïdisme fut confirmé par l'intervention où l'on découvrit un adénome pesant 15,5 g.

15 jours plus tard, un second adénome plus petit fut constaté à l'autopsie qui confirma par ailleurs, l'ostéosclérose et l'ostéite fibro-kystique.

Les auteurs comparèrent cette ostéosclérose du corps vertébral lombaire à celle observée au cours d'un hyperparathyroïdisme secondaire précoce. Pour AITKEN, l'ostéosclérose est dans le 1er cas plus mince, mieux limitée, nettement sous-chondrale. Cette différence nous semble cependant difficile à affirmer.

Ainsi l'ostéosclérose au cours de l'insuffisance rénale n'apparait nullement spécifique de l'hyperparathyroïdisme secondaire.

d- Calcifications métastatiques

Comme le montre le tableau n° 2 l'association à l'hyperparathyroïdisme secondaire est pratiquement constante : 21 fois sur 23 cas colligés. A l'opposé, POLLACK et coll. (160) retrouvent des calcifications métastatiques dans 23 cas d'hyperparathyroïdisme secondaire sévère :

- 18 fois dans les artères ;
- 13 fois dans les parties molles ;
- 9 fois dans les reins ;
- 5 fois dans le coeur ;
- 5 fois dans les poumons.

Dans les 12 cas d'hyperparathyroïdisme modéré :
des calcifications rénales sont retrouvées 5 fois
des calcifications artérielles, 2 fois
l'association calcifications métastatiques - hyperparathyroïdisme secondaire semble donc solidement établie.

LE SYNDROME BIOLOGIQUE

A- LE SYNDROME RENAL

a- La rétention azotée est variable, habituellement l'azotémie est supérieure à 1 g/litre, la clearance de l'urée étant inférieure à 20 cm3/minute.

b- L'isosthénurie est fréquente.

c- La chute de la réserve alcaline est souvent retrouvée. Elle est fréquemment confondue avec l'acidose métabolique. En l'absence de pH artériel nous ne pouvons donner aucun chiffre précis quant à la fréquence et à l'importance réelle de l'acidose au cours de l'insuffisance rénale chronique.

d- L'atteinte des fonctions tubulaires en diminuant l'excrétion des ions H+ aggrave la tendance à l'acidose : il s'agit surtout d'un ralentissement du pouvoir d'acidification des urines, qui en valeur absolue est souvent conservé. L'ammoniogénèse urinaire de base, est insuffisante et ne croît pas lorsque le pH urinaire diminue. Cette diminution de l'ammoniurie est proportionnelle à la diminution de la clearance de la créatinine. Enfin, la réabsorption tubulaire des bicarbonates est parfois défectueuse (76).

La chlorémie est en principe d'autant plus élevée que les bicarbonates seront plus effondrés du fait de l'insuffisance tubulaire. Ce fait explique la relative fréquence de l'acidose hyperchlorémique observée dans les néphrites interstitielles ascendantes, cause importante d'ostéodystrophie rénale (76-77).

B- TROUBLES DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Comme l'ont montré LICHTWITZ et coll. (109, 111, 115), les troubles du métabolisme phosphocalcique sont sensiblement identiques à ceux observés au cours de l'insuffisance rénale chronique sans manifestations osseuses.

1/ Le calcium

a- Dans le sang : LICHTWITZ et coll. (110, 115) étudiant 80 calcémies d'insuffisance rénale chronique constatent :
- 62 fois une calcémie comprise entre 58 et 97 mg/litre ;
- 10 fois une calcémie proche de 100 mg/litre ;
- 8 fois une calcémie supérieure à 110 mg/litre.

LAUFER (101) constate au cours de l'insuffisance rénale chronique :
- 72 fois une calcémie inférieure à 95 mg/litre ;
- 11 fois entre 95 mg et 105 mg/litre ;
- 1 seule fois la calcémie est supérieure à 105 mg/litre.

Le chiffre minimum que nous ayions rencontré est de 39 mg/litre (cas n°6 de KAYE) (91).

Mais on a signalé des taux de calcémie inférieurs à 35 mg/litre au cours d'insuffisance rénale chronique par néphropathie interstitielle ou polykystose rénale, donc d'évolution extrêmement lente.

Comme l'ont montré FOLLIS (59), LICHTWITZ (111, 115) il n'existe pas de rapport entre calcémie et degré d'insuffisance rénale.

Enfin, pour LAUFER (101), il n'existe pas de relation rigoureuse entre chute de la réserve alcaline et baisse de la calcémie.

L'état physicochimique du calcium sérique est modifié par les perturbations acidobasiques de l'insuffisance rénale.

TEREPKA et coll. (203) trouvent chez 11 insuffisants rénaux une augmentation du pourcentage du calcium ultrafiltrable. Cependant ils insistent sur l'absence de corrélation entre d'une part, le pourcentage du calcium ultrafiltrable, et d'autre part l'acidose et la protidémie.

WALSER (208) a montré que la constante de dissociation : calcium-protéines, augmente avec l'acidose mais non de façon statistiquement significative. Ainsi, si le pH diminue de 0,3 le calcium ultrafiltrable n'augmente que de 6 %. Le même auteur montre que le calcium ionisé est peu modifié malgré l'acidose : ceci semble dû à l'augmentation du calcium complexé diffusible. Ainsi, dans sa série, le calcium complexé dépasse I3 % du calcium total chez plus de la moitié des malades ayant une urée supérieure à 1 g/litre. La plus haute valeur étant 45 %.

Par contre, l'acidose à elle seule tend à diminuer le pourcentage du calcium complexé.

Des résultats identiques sont donnés par FANCONI et ROSE (54).

Donc, dans l'insuffisance rénale chronique, le calcium ionisé peut varier dans deux sens opposés :

- augmentation de la constante de dissociation : calcium-protéines, qui tend à augmenter le calcium ionisé ;
- augmentation du calcium complexé qui tend à diminuer le calcium ionisé.

Ceci rend compte pour WALSER de la dispersion des chiffr observés.

b- La calciurie

LICHTWITZ (109, 111, 112, 113, 114, 115, 116) a montré qu'il existait une diminution nette du calcium urinaire au cours de l'insuffisance rénale chronique. L'élimination pouvant être inférieure à 20 mg/24 heures.

Il semble qu'elle ne fasse jamais défaut.

Cependant, LICHTWITZ note à deux reprises, des variations importantes isolées dans les formes avec déficit réhal modéré.

Dans nos observations, Mme CAMP..., Mme CORR... ont présenté à deux reprises une calciurie supérieure à 110 mg/24 h.

Il n'existe cependant aucun rapport entre l'hypocalciurie et le degré d'insuffisance rénale chronique.

2/ Le phosphore

a- Dans le sang : la phosphorémie est habituellement élevée, dépassant 45 mg pour LICHTWITZ ; dépassant 40 mg chez 87,5 p 100 des cas de LAUFER (101).

Dans la majorité des cas, la phosphorémie est inférieure à 180 mg/litre, cependant FOLLIS (59) cite le chiffre de 240 mg/litre. Pour LAUFER (101) la phosphorémie moyenne était de 69 mg pour 71 cas de néphropathie, dont 7 cas d'insuffisance rénale aiguë.

Cependant, une phosphorémie normale peut aller de pair avec une chute importante de la calcémie (145, 203).

Le facteur majeur de l'élévation de la phosphorémie semble constitué par le degré d'insuffisance rénale chronique. Dans nos observations, les chiffres les plus élevés de la phosphorémie ont toujours coïncidé avec les chiffres les plus élevés d'azotémie. (Cas de Mme HORN..., de Mme COCH... et

surtout de Mme CORR.. où la poussée d'insuffisance rénale de Mai 1962 a coïncidé avec le chiffre le plus élevé de phosphorémie).

Il n'existe cependant aucune relation de proportionnalité stricte entre phosphorémie et degré d'insuffisance rénale chronique.

GOLDMAN et BASSETT(73), étudiant 20 sujets atteints d'insuffisance rénale d'importance variable dont la filtration glomérulaire varia de 142 ml/mn à 1,5 ml/mn constatent que la phosphorémie reste normale jusqu'à ce que la filtration glomérulaire diminue à la valeur de 25 ml/mn.

MORRIN (132) a étudié chez 10 sujets contrôle, chez 15 insuffisances rénales chroniques, et chez 2 oligonéphronies le rapport :

$$\frac{\text{clearance des phosphates}}{\text{clearance de la créatinine}}$$

ce rapport s'élève au fur et à mesure que progresse l'insuffisance rénale. Il tend vers l'unité lorsque la filtration glomérulaire devient inférieure à 10 ml/mn.

Ce fait est à rapprocher : d'une part de l'absence d'augmentation notable, du T.R.P., après hypercalcémie expérimentale, chez les deux malades de FIELD et REISS (56) dont la filtration glomérulaire était inférieure à 10 ml/mn. D'autre part, l'absence de la réponse à l'extrait parathyroïdien chez les malades de GOLDMANN et BASSETT (73), dont la filtration glomérulaire était également inférieure à 10 ml/mn.

Il n'existe pour HAMBURGER et coll. (76-77) aucune influence de l'hypocalcémie et de l'acidose sur la phosphorémie.

b- La phosphaturie

La phosphaturie est pour LICHTWITZ (111, 112) constamment basse, comprise entre 224 et 327 mg/24 h, chez quatre de ses cinq malades. La moyenne n'excédant pas 315 mg.

Le rapport Pu/Ps est habituellement diminué, de même la clearance du phosphore. Cette diminution est encore plus importante que dans les insuffisances rénales chroniques sans lésions osseuses apparentes du squelette (111).

Dans nos 12 observations, les chiffres de phosphaturie sont extrêmement variables. Cette dispersion des chiffres, comme l'a fait remarquer MORRIN (132, 133) est certainement liée, du moins en partie, à l'absence de contrôle rigoureux de la ration phosphorée.

C- AUTRES ELEMENTS DU SYNDROME BIOLOGIQUE

1/ Les phosphatases alcalines

La phosphatasémie alcaline est souvent augmentée mais nous ne trouvons aucune relation entre ces variations et celle de la calcémie ou de la phosphorémie.

2/ Citratémie

Pour NORDMANN coll. (146) la citratémie est diminuée chez les insuffisants rénaux chroniques. L'augmentation secondaire devant, pour ces auteurs, faire rechercher un hyperparathyroïdisme secondaire.

STANBURY (199) constate des faits identiques.

Cependant, cette hypercitratémie n'est pas observée par WALSER (208) dans ses 3 cas d'insuffisance rénale chronique avec hyperparathyroïdisme secondaire.

Chez Mme RICH..., Mme NANC... nous trouvons un chiffre sensiblement normal de citratémie.

3/ Le magnésium

Chez les insuffisants rénaux chroniques, le taux du magnésium plasmatique est supérieur à 2 mEq/l lorsque la clearance de l'urée est inférieure à 15 ml/mn (76-77).

4/ Sulfates

Les sulfates suivent le sort de l'urée. La sulfatémie est donc grossièrement proportionnelle au degré de rétention azotée.

L'hypersulfatémie est responsable, en partie tout au moins de la tendance à l'acidose métabolique.

LESTRADET (106-107) a mis en évidence des quantités importantes de sulfate dans le tube digestif et les rattache à l'hypersulfatémie.

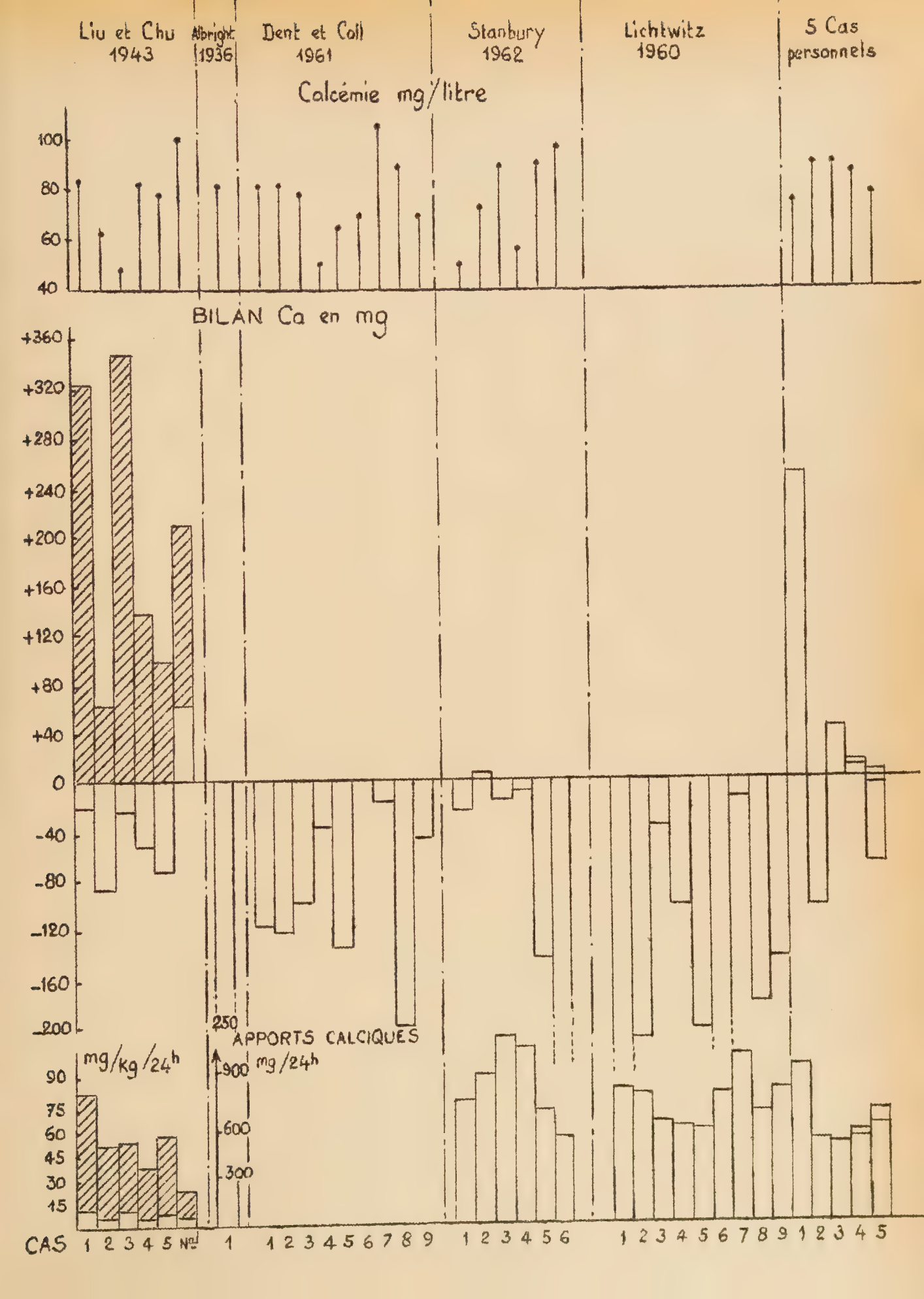
D- ETUDE DES BILANS CALCIQUES

L'étude des bilans calciques est résumée dans le tableau n°V.

D'après ce tableau, il apparait que le plus souvent le bilan calcique est négatif au cours de l'ostéodystrophie rénale. Ce fait avait déjà été constaté par CRAWFORD et coll. (31).

Cependant, la perte quotidienne est habituellement faible, inférieure à 150 mg et chez certains malades, le bilan peut être équilibré (198).

Au cours de ces bilans, le chiffre du calcium fécal est sensiblement égal, voire supérieur à l'apport calcique alimentaire. Ce fait avait déjà été remarqué par ALBRIGHT et coll. (3) et retrouvé au cours d'autres études métaboliques (31, 91). Cette augmentation du calcium fécal est remarquablement constante. Elle n'est pas influencée par la ration calcique, bien que LIU et CHU (121) aient constaté 4 fois sur 5


Liu et Chu 1943
Albright 1936
Dent et Coll 1961
Stanbury 1962
Lichtwitz 1960
5 Cas personnels
Calcémie mg/litre
100
80
60
40
BILAN Ca en mg
+360
+320
+280
+240
+200
+160
+120
+80
+40
0
-40
-80
-120
-160
-200
mg/kg/24h
90
75
60
45
30
15
APPORTS CALCIQUES mg/24h
900
600
300
CAS 1 2 3 4 5 Nl 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 1 2 3 4 5 6 1 2 3 4 5 6 7 8 9 1 2 3 4 5

une positivation des bilans après régime hypercalcique. Cependant, il s'agit dans ces cas de régimes correspondants pour la plupart, et pour un adulte de 70 kilos, à plus de 3 g de calcium/jour, ce qui est exceptionnellement toléré par les urémiques.

Dans les autres cas où l'apport calcique varie de 270 à 1000 mg nous voyons qu'il n'existe pas de proportionnalité entre les chiffres d'apport et la positivité du bilan.

STANBURY (199) ne constate aucune modification du calcium fécal, même lorsque le rapport alimentaire Ca/P est modifié.

LIU et CHU (121), KAYE et coll. (91) n'observent que très peu de variations du calcium fécal lorsque l'apport phosphoré est doublé.

E- BILANS PHOSPHORES

Il est résumé dans le tableau n° VI .

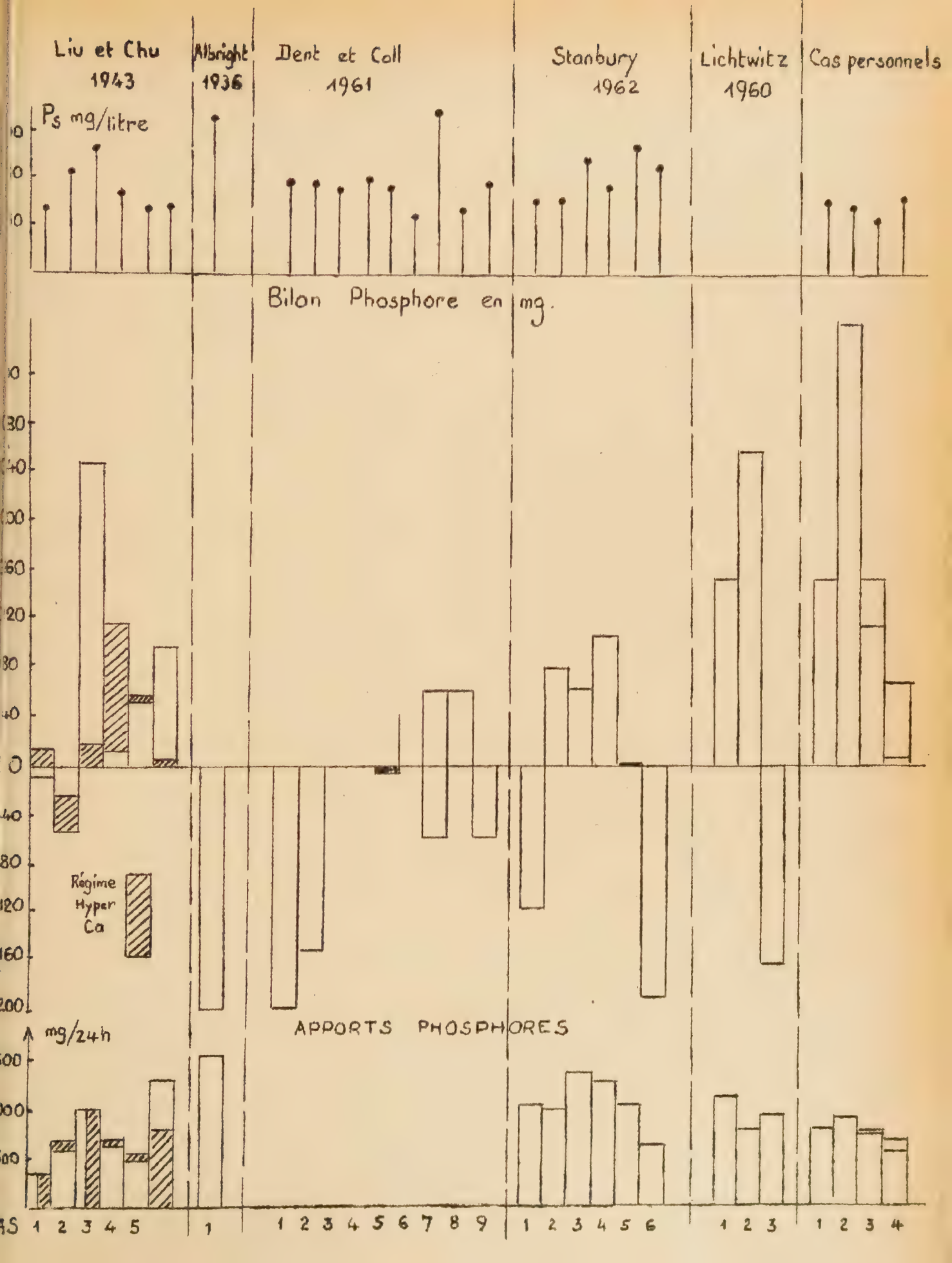
Il existe une dispersion considérable des valeurs retrouvées. D'après les chiffres de LIU (121), il ne semble pas exister de grande modification des bilans lors du régime hypercalcique, contrairement au sujet normal.

De même, l'apport phosphoré semble avoir peu d'influence sur la valeur des bilans.

F- EXPLORATION A L'AIDE DU Ca 45

LICHTWITZ (112, 115) avec la collaboration de MILHAUD et AUBERT (130), notait chez deux malades atteints d'insuffisance rénale chronique, une augmentation du pool calcique. Par contre, chez deux autres, une nette diminution du pool.

Mais surtout, chez tous les malades, bien qu'à un degré variable, est affirmée par cette méthode la malabsorption calcique intestinale. Alors que LICHTWITZ donne comme chiffres normaux d'absorption calcique 45 % $\pm$ 5, il trouve chez ses quatre malades, respectivement 5, 13, 0, et 29 %.


Liu et Chu
1943
Albright
1936
Dent et Coll
1961
Stanbury
1962
Lichtwitz
1960
Cas personnels
Ps mg/litre
Bilan Phosphore en mg.
Régime
Hyper
Ca
APPORTS PHOSPHORES
mg/24h
1 2 3 4 5
1
1 2 3 4 5 6 7 8 9
1 2 3 4 5 6
1 2 3
1 2 3 4

COHEN et coll. (28) ont confirmé ces faits, en étudiant l'excrétion urinaire et fécale du calcium après administration de calcium 47 par voie intra-veineuse et per os.

Ils trouvent un blocage sévère de l'absorption calcique même au cours des insuffisances rénales chroniques discrètes. L'excrétion fécale représentant plus de 85 % de la prise alimentaire.

Le turn over ne fut pas accéléré.

La malabsorption reste aussi intense même si l'acidose est corrigée, et si la phosphorémie est diminuée à moins de 50 mg/litre.

Six de nos malades ont été étudiés par Madame le Docteur L. MIRAVET, selon une technique identique. Les résultats sont résumés dans le tableau n° VII .

G- METABOLISME DE LA VITAMINE D

a- Activité vitaminique D du sérum

STANBURY et LUMB ont mesuré par dosage biologique chez le rat rachitique, l'activité vitaminique D du sérum total (198). Dans la série contrôle, l'activité vitaminique était comprise entre 0,3 et 1,1 unité internationale par millilitre de plasma avec une moyenne de 0,7 unité par millilitre.

Dans l'ostéomalacie rénale, l'activité vitaminique D est à la limite inférieure de la normale.

Ce dosage a été effectué chez une malade : Mlle Emilie RICH..., selon une technique voisine, mais à partir de l'extrait lipidique du sérum. Chez cette malade, il existait une activité vitaminique D normale, toutefois elle avait reçu au cours de son hospitalisation à Orléans, 1.200.000 unités de vitamine D. Or, STANBURY (198) a montré qu'après

TABLEAU N° VII

EXPLORATION AU Ca ^{45} (en mg)

	Pool.	Turn Over	Ca excrété par intestin	Absorption intestinale vraie	Ostéo-lyse	Accrétion
CORR... Jul	9450	2362	83	38 %	2248	2007
DESC... Sim	14623	4372	159	20 %	4266	4163
TANJ... Jea	7730	2095	112	37 %	1927	1967
MANCOV	4246	560	65	5 %	529	460
RICH...	8500	1777	135	32 %	1617	1624
RIMB...	5430	325,8	/	/	/	/
Valeurs normales	5000 6000	1200	150	50 - 60 %	800 - 1000	800 - 1000

traitement par le Calciférol à fortes doses, le taux de l'activité vitaminique D du sérum décroissait très lentement, la demi-vie étant de l'ordre de six mois.

b- Absorption intestinale de la vitamine D

THOMSON utilisant la vitamine D3 marquée au tritium, selon une technique publiée par ailleurs (204) a mesuré chez Mlle Emilie RICH..., le taux d'absorption intestinale de la vitamine D ainsi marquée.

Comme le montre la courbe, la radio activité plasmatique se situe dans la zone normale.

L'absorption intestinale de la vitamine D, comme son activité sérique, semble donc sensiblement normale au cours de l'insuffisance rénale chronique, mais nos résultats sont encore trop fragmentaires et les explorations de ce type demandent à être poursuivies.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTEODYSTROPHIE RENALE

A- LES FAITS

Au cours de l'ostéodystrophie rénale, certains faits semblent définitivement acquis :

1°- En premier lieu l'augmentation du calcium fécal, constatée au cours des études de bilans de LIU et CHU (121), KAYE et Coll. (91), CRAWFORD et Coll. (31), STANBURY (199), LICHTWITZ et Coll. (114).

Cette augmentation du calcium fécal fut rattachée par THOMSON (205) et Coll. à une augmentation de l'excrétion du calcium par l'intestin.

En fait, cette observation est contredite par celle de SCHLOERB (185), lorsque l'étude porte sur les anses jéjunales.

Enfin, les études isotopiques de LICHTWITZ (114) à l'aide du calcium 45 et de COHEN et Coll. (28) à l'aide du calcium 47 ont définitivement montré qu'au cours de l'insuffisance rénale chronique, l'augmentation du calcium fécal était liée à un défaut d'absorption intestinale. Cette malabsorption s'observant pour COHEN au cours de toutes les insuffisances rénales chroniques même très discrètes.

KESSNER et EPSTEIN (93) confirment expérimentalement chez le rat, la malabsorption calcique :

Chez 5 contrôles et chez 7 rats rendus urémiques par néphrectomie au 5/6ème, les auteurs étudient in vitro, par la technique du sac intestinal inversé, le transfert du calcium. La radio-activité spécifique du calcium marqué et la concentration calcique furent mesurées au niveau de la surface muqueuse et de la surface séreuse. Le rapport $\frac{\text{séreuse}}{\text{muqueuse}}$ est de
3,32 chez les rats normaux ;
2,38 chez les rats urémiques.

Le même type d'expérience fut repris par les mêmes auteurs en 1965 (94). Les résultats sont sensiblement identiques. Il n'y a aucune modification d'absorption, lorsque la composition du liquide ambiant est modifiée et notamment lorsque les auteurs créent expérimentalement une acidose ou augmentent la concentration uréique.

Par contre le transport gastro-intestinal de calcium semble être diminué par la restriction calcique alimentaire.

Il est nettement augmenté par la vitamine D, mais les doses utilisées par les auteurs sont trop considérables (10.000 unités internationales/jour per os pour des rats pesant environ 300 g) et EPSTEIN et KESSNER ne tirent aucune conclusion quant à l'application à l'homme.

2°- Le deuxième fait indiscutable est la diminution du pouvoir calcifiant du sérum des urémiques.

YENDT et coll. (216) (1955) étudient in vitro sur le cartilage de rat rendu rachitique, le pouvoir calcifiant de la fraction ultrafiltrable du sérum. L'étude est pratiquée chez 58 sujets. 30 n'ont pas d'insuffisance rénale chronique :

- dans 11 cas le produit Ca x P = 3.300 ou moins, aucune calcification n'est observée ;
- dans 19 cas le produit Ca x P est supérieur à 3.300 : tous les sérums - moins deux - présentent un pouvoir calcifiant indiscutable ;

19 sérums proviennent de patients porteurs d'insuffisance rénale chronique :

- chez tous, sauf 1, le produit Ca x P est supérieur ou égal à 3.500. Cependant, 8 fois seulement la calcification apparaît et habituellement, lorsque le produit Ca x P est supérieur à 5.500. Chez un patient, le pouvoir calcifiant du sérum n'apparait que pour un produit Ca x P de 8.700.

Enfin, 10 patients présentent une insuffisance rénale chronique et une hypercalcémie :

- dans 3 cas : pas de pouvoir calcifiant (avec un produit Ca x P = 3.700, 3.800, 5.100) ;
- dans 4 cas : Ca x P = 4.300, 4.400, 4.700, 4.900.

Le pouvoir calcifiant apparait.

Habituellement eependant lorsque l'insuffisance rénale chronique est constituée, de tels chiffres du produit Ca x P n'entraînent aucune calcification du cartilage rachitique.

3°- Le troisième fait est représenté par la fréquence de l'hyperplasie parathyroïdienne au cours de l'ostéodystrophie rénale.

CASTLEMAN et MALLORY (22) avaient déjà observé dans un cas d'ostéodystrophie rénale, une hyperplasie parathyroïdienne considérable, l'aspect des quatre glandes étant identique.

Dans les 12 autres cas, avec insuffisance rénale chronique mais sans lésions osseuses, existait également une hyperplasie modérée des quatre glandes.

PAPPENHEIMER et WILENS (150) ont examiné et pesé les parathyroïdes dans 27 cas de maladie rénale et chez 72 sujets contrôle. Ils constatent une augmentation des parathyroïdes dans plus de 70 % des néphropathies, et dans 9 cas d'insuffisance rénale chronique sévère. L'augmentation des parathyroïdes s'observe dans tous les cas.

Dans l'observation d'ALBRIGHT et coll. (3) existait une augmentation considérable du volume des quatre glandes (la plus grosse pesait près de 5 g), le poids total étant de 11 g.

Enfin, nous l'avons vu : POLLAK et coll. (160), RICHET, DELZANT et MERILLON (172) colligent plus de 34 observations où coexistent de façon indiscutable : insuffisance rénale chronique, lésions osseuses évoquant l'hyperparathyroïdisme, hyperplasie plus ou moins importante des parathyroïdes.

Bien que niant une corrélation étroite entre le poids ou la taille des glandes parathyroïdiennes et la sévérité des lésions osseuses, POLLAK admet que grossièrement les hyperplasies les plus importantes sont observées dans les cas avec lésions osseuses majeures.

De même, dans la néphrite spontanée du chien, PLATT (155) trouve une bonne corrélation entre la taille des glandes et la sévérité de l'ostéite fibreuse.

Ces faits ont été également constatés expérimentalement :

- PAPPENHEIMER (151) réalise une destruction partielle des reins chez le rat. Il constate le premier une insuffisance rénale chronique associée à des lésions osseuses, et une augmentation des glandes parathyroïdiennes.

- HIGMAN et HAMILTON (87) constatent chez le rat une augmentation de volume des parathyroïdes après néphrectomie totale d'un côté et partielle de l'autre.

- EGER (48) provoquant une néphrite chronique au nitrate d'urane, ne constate de lésions osseuses que lorsque les parathyroïdes sont en place.

- SELYE (188) constate, après néphrectomie totale chez le rat, une réaction ostéoclasique dans l'os. Cette réaction ne se produit pas si les parathyroïdes ont été antérieurement enlevées.

- BAKER (9) constate, après ligature des uretères ou néphrectomie bilatérale chez le rat, une augmentation à la fois du volume cytoplasmique et du nombre des mitoses dans les cellules parathyroïdiennes.

- LIEGEOIS et DERIVAUX (120) constatent une augmentation du poids des glandes parathyroïdes chez les chiens souffrant de néphrite chronique.

- PLATT (154) réalise une néphrectomie bilatérale chez le rat. Après 60 heures, il constate une augmentation de l'index mitotique (nombre de mitoses pour 100.000 cellules parathyroïdiennes).

La réalité de l'hyperplasie parathyroïdienne au cours de l'insuffisance rénale chronique paraît donc certaine.

4°- Un dernier fait, de connaissance plus récente a été, nous l'avons vu, rapporté par STANBURY et LUMB (198) : l'activité vitamine D du sérum semble subnormale au cours de l'ostéodystrophie rénale.

B- DISCUSSION

1°- Rôle de l'acidose ; MACH et RUTISHAUSER (127), ALBRIGHT et Coll. (3), BERNER (13), SNAPPER (191), ont fait jouer un rôle majeur à l'acidose métabolique provoquée par l'insuffisance rénale. Cependant, souvent le terme d'acidose métabolique est employé à tort. Rappelons à ce propos l'équation d'HENDERSON HASSELBALCH concernant les bicarbonates :

$$pH = 6,1 + \log. \frac{CO_3H^-}{CO_3H2}$$

D'après cette équation la diminution de concentration des bicarbonates n'implique pas obligatoirement une diminution du pH sanguin. Ainsi, en l'absence de dosage du pH sanguin, le diagnostic d'acidose est toujours sujet à caution. Une de nos malades par exemple présentait une diminution importante de la réserve alcaline, or la mesure simultanée du pH veineux titrait 7,38.

Par ailleurs, les pH sanguins ont été rarement mesurés au cours de l'ostéodystrophie rénale. Chez le malade d'ALBRIGHT le pH artériel était à 7,22, donc nettement dans la zone d'acidose. Néanmoins, YENDT (216) a montré que les variations expérimentales de pH entre 7,2 et 7,6 ne modifiaient pratiquement pas le pouvoir calcifiant du sérum in vitro.

Chez les malades de DENT et Coll. (42), chez ceux de STANBURY et LUMB (199), la correction de la chute de la réserve alcaline n'eut aucun effet sur le syndrome radiologique et biologique et surtout sur les bilans calciques. Chez nos malades, la chute de la réserve alcaline reste habituellement modérée et en l'absence de pH sanguin nous ne pouvons apporter

aucune conclusion. Certains faits restent cependant très troublants : les lésions osseuses constatées au cours de l'acidose tubulaire chronique d'ALBRIGHT sont nettement améliorées par l'apport alcalin.

Au cours de l'opération de COFFEY (118-189) l'ostéodystrophie, quoi que constituant une éventualité rare se rapproche beaucoup de l'ostéodystrophie rénale. Il existe une acidose hyperchlorémique habituellement non accompagnée d'insuffisance rénale. Cette acidose semble liée à une réabsorption intestinale des ions H+ de l'urine. La correction de l'acidose peut amener ici encore une amélioration des lésions osseuses.

Récemment, PELLEGRINO et BILTZ (153) chez 12 sujets contrôle, chez 20 malades sans insuffisance rénale chronique, et chez 22 malades présentant une azotémie avec acidose de sévérité et de durée variables, ont étudié la composition chimique de l'os. Ils constatent, au cours de l'insuffisance rénale chronique, une diminution significative de la concentration en carbonate de calcium. La perte de carbonate de calcium représente 37 % du carbonate de calcium osseux total. La fraction de calcium ainsi perdue représente 5 % du calcium osseux total. Cette fraction semble jouer pour les auteurs un rôle tampon dans la correction de l'acidose métabolique, permettant une substitution de ions H+ aux ions Ca++, à la surface du cristal d'hydroxyapatite . Il ne s'agit là, cependant, que d'une hypothèse demandant à être confirmée. Par contre, les concentrations de phosphore, de sodium, de potassium, de magnésium, de chlore, de citrate, des hexosamines et de l'hydroxyproline de l'os, n'ont pas été modifiées au cours des analyses pratiquées par PELLEGRINO et BILTZ.

GOODMAN et coll. (74) chez des insuffisants rénaux et chez des sujets volontaires soumis à une acidose expérimentale (pH veineux entre 7,25 et 7,32) constatent une hypercalciurie importante comprise entre 500 et 640 mg/24 h. Le calcium fécal étant de l'ordre de 500 mg/24 h.

L'os pourrait donc jouer un rôle en tamponnant la surcharge acide. Des résultats analogues ont été observés par REIDENBERG et coll. (167) chez 6 sujets obèses, l'acidose fut provoquée par le jeûne. Durant l'acidose, le bilan calcique était de moins 156 mg. Durant sa correction par les alcalins, le bilan montait à moins 51 mg. Bien que la méthodologie au cours de cette dernière étude soit criticable en raison du jeûne, l'acidose métabolique, si elle ne constitue pas le facteur spécifique déterminant l'ostéodystrophie, constitue certainement un facteur aggravant.

2°- Signification de la malabsorption calcique

MITCHELL (135) expliquait la carence d'absorption calcique par la formation dans la lumière intestinale, de précipité de phosphate de calcium insoluble. Cette précipitation étant liée elle-même à l'hyperphosphatémie. Cette hypothèse est actuellement abandonnée pour de nombreuses raisons. La principale étant la constitution de la malabsorption avant toute modification de la phosphorémie comme l'ont montré NORDIN (145) et STANBURY (199).

LESTRADET (106) émet une hypothèse voisine, Il fait intervenir dans la genèse de la carence d'absorption calcique, l'hypersulfatémie. L'élévation de la concentration des sulfates dans le secteur extra-cellulaire, serait responsable d'une augmentation de la concentration des ions SO_4^{--} dans la lumière intestinale. Le franchissement de la paroi intestinale par les sulfates semble en effet avoir été démontré par

EVERETT et SIMMONDS (53). Les sulfates forment, selon LESTRADET, des sels de calcium très faiblement ionisés et très mal absorbés par la muqueuse intestinale. Pour LESTRADET cette hypothèse est étayée par les résultats obtenus par KOWARSKI (96) chez le rat : l'absorption calcique est réduite de 50 % sous l'influence d'une alimentation lactée comportant 1 % d'ions SO_4^{--}

Enfin, l'acidose métabolique ne semble jouer aucun rôle dans la carence d'absorption intestinale du calcium, comme l'ont montré KESSNER et EPSTEIN (93-94), au cours de leurs études in vitro.

Par contre, le rôle de la vitamine D dans l'absorption intestinale du calcium a été démontré par de nombreux auteurs HARRISON (79), SCHACHTER et ROSEN (180), HARRISON et HARRISON (80), DOWDLE et coll. (44), SCHACHTER et coll. (182), WASSERMAN (210), HARRISON et HARRISON (82).

STANBURY (199) à propos de la carence d'absorption calcique et du rôle éventuel de la vitamine D émet deux hypothèses : la carence d'absorption calcique pourrait être liée :

- soit à une altération des mécanismes cellulaires de transfert du calcium ;
- soit à un ou plusieurs facteurs "X" interférant avec l'action biologique de la vitamine D.

Aucune de ces deux hypothèses n'est actuellement démontrée ou infirmée. Un fait cependant est certain :

- l'absorption calcique est possible lorsque l'animal d'expérience reçoit de fortes doses de vitamine D comme l'ont montré, nous l'avons vu, KESSNER et EPSTEIN (94) ;
- les bilans calciques deviennent positifs chez les malades de STANBURY (199) et de DENT (42), soumis à de fortes doses de vitamine D. Alors qu'en même temps régressent les manifestations osseuses cliniques et radiologiques.

3°- Rôle de la carence calcique

La négativité habituelle des bilans calciques chez des adultes atteints d'insuffisance rénale chronique a été montrée par le tableau n° V

Ce fait, joint à la longue durée d'évolution de l'insuffisance rénale chronique, semble suffisant pour entraîner une carence calcique plus ou moins importante.

Cependant, on sait actuellement qu'une carence calcique pure provoque plutôt une ostéoporose et non une ostéomalacie.

Or, nous l'avons vu, l'ostéoporose est rarement citée dans le cadre de l'ostéodystrophie rénale. Sa fréquence réelle demanderait à être mieux précisée.

Rappelons enfin que STANBURY et LUMB (198) ont récemment rapporté 22 cas d'ostéodystrophie rénale où les bilans calciques étaient équilibrés, l'apport quotidien calcique variant entre 320 et 1000 mg/jour.

Le rôle exact de la carence calcique et son importance dans le déterminisme de l'ostéodystrophie rénale reste donc mal précisé.

4°- Signification de l'augmentation de la masse osseuse

- L'apparition d'une ostéosclérose au cours de l'ostéodystrophie rénale est toujours, pour VALVASSORI et PIERCE (207), un phénomène secondaire. La première anomalie radiologique étant toujours une déminéralisation. Ce fait, joint à l'observation de cas d'ostéosclérose, survenant au décours d'ostéomalacie "guéris" par de très fortes doses de vitamine D, suggèrent déjà une augmentation de la masse de la matrice osseuse au cours de l'ostéodystrophie rénale.

- Pour STANBURY (198) il semble exister au cours de l'ostéodystrophie rénale une hyperostéoïdose vraie plutôt qu'une carence d'apport minéral.

A l'opposé, la diminution du pouvoir calcifiant du sérum des urémiques a été, nous l'avons vu, démontré par YENDT : ici encore un ou plusieurs facteurs "X" semblent responsables de la mauvaise fixation des minéraux par l'os.

En fait, qu'il s'agisse d'ostéite fibreuse, d'ostéomalacie ou d'ostéosclérose, ne s'agit-il pas plutôt d'expressions différentes d'un remaniement osseux lié à l'hyperparathyroïdisme secondaire ?

5°- Réalité et rôle de l'hyperparathyroïdisme secondaire

L'hyperplasie des glandes parathyroïdiennes au cours de l'insuffisance rénale chronique est démontrée par les observations cliniques et par les faits d'expérience.

Cette hyperplasie est-elle synonyme d'augmentation de la secrétion de l'hormone parathyroïdienne ? En l'absence actuelle de dosages sanguins de l'hormone, cette question reste sans réponse.

Cependant, de nombreux faits sont suggestifs :

- DRESKIN et FOX (46) font opérer un malade porteur d'une insuffisance rénale chronique depuis 21 ans et présentant une ostéite fibrokystique, une calcémie normale, une phosphorémie élevée. L'ablation d'une glande parathyroïdienne entraîne la guérison de l'ostéite fibrokystique. En même temps, la calcémie diminue et la phosphorémie augmente.

D'autres cas semblables ont été rapportés et sont résumés dans le tableau n° VIII

Plus suggestives encore sont les observations de MAC PHAUL et coll. (126) et de WILSON et coll. (214) où l'hyperparathyroïdisme secondaire se trouve démasqué par la transplantation rénale.

TABLEAU - HYPERPARATHYROIDISME SECONDAIRE ET INTERVENTIONS

N° VIII

AUTEURS	Age-Sexe.	Néphropathie	Ca	P	Interventions
STANBURY & COLL. (196) 1960	?? F	Pyélonéphrite chronique 10 ans	90 ↓ 72 ↓ 50		⟨ 5 parathyroïdes. Poids total : 3,59 g
NICHOLS & ROTH (140) 1963	25 F	Pyélonéphrite chronique Autopsie =	74 ↓ 87 ↓ 108	47 49 56	
		Pyélonéphrite chronique + glomérulo néphrite membraneuse	116 132 100 ↓ 50	96 66 63 40	← Adénome parathyroïde, les 3 autres glandes normales
ANDERSON & COLL. (5) 1963	23 H	Pyélonéphrite chronique sur maladie du col.	105 ↓ < 90	85	← 5 parathyroïdes : 3 sur 5 enlevées in toto, poids total, 5,08 g
FORDHAM & WILLIAMS (61) 1963	22 H	maladie du col opérée à 3 ans.	>100 ↓ < 80	60	⟨ 2 grosses parathyroïdes supérieures ; 2 inférieures subnormales
FINDLEY (57) 1961	35 F	Pyélonéphrite chronique > 20 ans	#100		← 3 glandes parathyroïdes : 10 g.
STABLES & COLL. (193) 1964	17 H	Autopsie : atrophie rénale	132 ↓ <100		← 3 glandes hyperplasiques ← Autopsie : 1 parathyroïde restante : → hyperplasie.
FELTS & COLL. (55) 1965	39 F.	Pyélonéphrite chronique			← 1ère intervention : 1 seule glande ↗ poids : 300 mg ← 2ème intervention : 3 glandes restantes → 3,1 g.

Chez le malade de MAC PHAUL : la transplantation rénale est suivie d'une hypercalcémie menaçante pour le rein restant, obligeant à l'exploration des parathyroïdes. Trois parathyroïdes pesant respectivement 200, 143, 150 mg sont enlevées, ainsi que la moitié de la dernière pesant 280 mg. Dans ce cas très démonstratif, l'étude anatomopathologique des deux reins a montré : une maladie kystique des espaces de BOWMAN associée à une glomérulonéphrite avec atrophie parenchymateuse. Ces altérations histologiques permettent donc d'écarter toute insuffisance rénale secondaire à un hyperparathyroïdisme de type primitif.

Sur les quatre cas observés par WILSON :

- dans le 1er cas, l'insuffisance rénale chronique est sévère datant de plus de dix ans, et s'accompagne d'une calcémie élevée et de signes radiologiques d'hyperparathyroïdisme. Après la transplantation rénale, l'hypercalcémie devient menaçante. Six mois après la transplantation, l'intervention au niveau du cou découvre quatre glandes parathyroïdiennes hyperplasiques. L'ablation de trois d'entre elles et de la moitié de la quatrième est suivie d'un retour de la calcémie à la normale alors que la phosphorémie se normalise plus lentement.

- dans le IIème cas de WILSON : la néphropathie initiale (syndrome néphrotique) date de l'enfance. A 13 ans, au cours d'une poussée d'insuffisance rénale chronique, on découvre une calcémie élevée, des calcifications métastatiques et radiologiquement des altérations évoquant l'hyperparathyroïdisme. L'exploration parathyroïdienne découvrit trois glandes, la quatrième ne fut pas trouvée. L'ablation est suivie d'une guérison du syndrome hypercalcémique mais avec pstéomalacie résiduelle. Quelques mois plus tard, la transplantation rénale entraînera la disparition des lésions osseuses.

- Les deux autres cas sont superposables aux précédents.

Un autre cas semblable est cité par HAMBURGER et coll. (76). La transplantation rénale fut suivie d'une crise hypercalcémique atteignant 160 mg/l et ayant obligé à l'intervention. Les parathyroïdes furent ici encore trouvées considérablement hyperplasiques.

L'hyperparathyroïdisme secondaire à l'insuffisance rénale semble donc bien démontré.

Cependant, RICHET et coll. (172) ont souligné la relative rareté des cas indiscutables et d'autre part, l'extrême difficulté de différencier l'hyperparathyroïdisme primaire et secondaire.

Plus que le syndrome radiologique ou que les altérations histologiques dont nous avons vu l'identité au cours de l'hyper parathyroïdisme, qu'il soit primitif ou secondaire, c'est surtout l'histoire clinique et notamment les circonstances d'apparition de l'insuffisance rénale qui ont une réelle valeur d'orientation.

Récemment GURSHBERG et coll. (65) ont proposé une méthode de diagnostic différentiel reposant sur l'action hyperphosphaturiante (diminution du T.R.P.) de l'extrait parathyroïdien.

Chez 44 sujets normaux : 200 unités d'extrait parathyroïdien sont administrés par voie intraveineuse, le T.R.P. moyen fut de 87 $\pm$ 7 %, la chute moyenne une heure après l'administration de parathormone fut de 14 % $\pm$ 6.

Chez 9 patients présentant un hyperparathyroïdisme de type primitif confirmé formellement, l'extrait parathyroïdien n'entraîne qu'une diminution très faible du T.R.P. comprise entre 0 et 6 %.

Chez les insuffisants rénaux chroniques la réponse est sensiblement normale lorsque la filtration glomérulaire est supérieure à 30 ml/mn. Lorsque la filtration glomérulaire est

inférieure à ce chiffre, la T.R.P. n'est pratiquement plus modifié. Ce test pourrait donc être d'une certaine utilité diagnostique au cours des ostéodystrophies rénales évoquant l'hyperparathyroïdisme et comportant une filtration glomérulaire au moins supérieure à 30 ml/mn.

Il est actuellement admis (137, 6) que seules les variations de la fraction ionisée du calcium sanguin constituent le facteur déterminant de la secrétion des glandes parathyroïdiennes.

L'hypocalcémie est toujours présente à un moment quelconque de l'évolution de l'insuffisance rénale chronique. Or, WALSER (208) a montré, nous l'avons vu, la variabilité de la constante de dissociation : calcium-protéine plasmatique et du taux sanguin des substances complexantes selon le degré de l'insuffisance rénale chronique et de l'acidose. Cette variabilité explique peut être les chiffres variables de la fraction ionisée du calcium au cours de l'insuffisance rénale chronique et par conséquent la variabilité de la réponse parathyroïdienne : ceci ne constitue qu'une hypothèse.

Le retentissement de cette hyperplasie parathyroïdienne sur la calcémie est variable.

La calcémie est parfois basse, souvent normale ou subnormale, rarement élevée.

Parmi 25 patients, chez qui la calcémie avait été mesurée, POLLAK et coll. trouvent cinq cas où la calcémie était inférieure à 70 mg. Chez 20 autres cas elle fut normale ou élevée. Dans 7 cas la calcémie était supérieure à 110 mg.

Plus récemment STABLES et coll. (en 1964) ont colligé dans la littérature 13 cas d'hypercalcémie au cours de "l'hyperparathyroïdisme secondaire".

Dans certains cas, l'hypercalcémie se constitue au cours de l'évolution de la maladie, ainsi chez un malade de SMYTH et YEAZELL la calcémie était initialement à 59 mg/l. Un an plus tard elle fut retrouvée à 96 mg/l, puis 115 mg/l. La calcémie se maintint à ces chiffres pendant neuf ans.

Pour expliquer le contraste entre la constance de l'hyperplasie parathyroïdienne et la fréquence de l'hypocalcémie STANBURY (198-199) émet une hypothèse, celle de l'hypoparathyroïdisme relatif.

Cet auteur, étudiant 134 cas d'ostéodystrophie rénale, divise à partir des données histologiques osseuses ces cas en deux groupes :
- 79 cas avec ostéomalacie ou rachitisme ;
- 55 cas avec ostéite fibreuse généralisée.

Dans le 1er groupe : les sujets sont statistiquement hypocalcémiques, la calcémie moyenne étant de 76,3 mg/l.

Dans le IIème groupe : la calcémie est de 100,5 mg/l.

Dans le 1er groupe : STANBURY constate que l'extrait parathyroïdien perfusé par voie intraveineuse à la dose d'une unité par kilo et par heure durant dix heures, n'entraîne aucune augmentation significative de la calcémie. Cet état d'hypoparathyroïdisme relatif est rapproché par STANBURY de celui observé dans certains cas d'ostéomalacie par carence d'apport en vitamine D. A ce propos, une question reste cependant sans réponse : pourquoi l'hyperactivité parathyroïdienne dans de tels états pathologiques, n'est-elle normocalcémiante que dans une fraction des cas et non dans la totalité ?

6°- Ostéodystrophie rénale et métabolisme de la vitamine D

L'activité vitamine D du sérum est, nous l'avons vu, à la limite inférieure de la normale au cours de l'ostéodystro-

phie (198). Or, la carence d'absorption intestinale du calcium persiste lorsque les doses habituellement utilisées dans les ostéomalacies par carence d'apport vitaminique, sont administrées à de tels sujets.:

Cette inefficacité de la vitamine D reste inexpliquée.

Dans ses études de bilan calcique, STANBURY remarque une transformation positive des bilans, après des doses quotidiennes considérables de vitamine D administrées per os, de l'ordre de 300.000 unités internationales, ou plus. En même temps, il constate une guérison des altérations osseuses.

Dans ces conditions, l'activité vitaminique du sérum augmente, atteignant quatre à cinq fois l'activité normale. Cette dissociation de l'activité vitamine D au cours de l'ostéodystrophie rénale est interprêtée par STANBURY comme un "état de vitamino-résistance".

Cependant, nous avons constaté de grandes variations de sensibilité individuelle à la vitamine D : ainsi chez les 4 malades de LICHTWITZ (115) existe-t-il une positivation des bilans après 30 mg à 90 mg de vitamine D.

7°- Physiopathologie des calcifications métastatiques

Selon NORDIN (145), le produit de solubilité : $Ca^{++} \times PO_4H^{--}$ dans les solutions de 0,15 M est de 3,2 quand les concentrations sont exprimées en millimoles par litre.

A pH 7,4, 80 % du phosphore inorganique total est représenté par l'ion PO_4H^{--} et environ 65 % du calcium sérique total, est sous forme ionisée.

Les poids moléculaires du Ca et du P étant respectivement de 40 et 31, leur concentration pour être exprimée en mg par litre doit être divisée respectivement par 40 et 31, soit 1240. Nous pouvons écrire ;

$$\text{Produit de solubilité} = \frac{Ca \times P}{1240} \quad (\text{en mg/l}) = 3,2 \times \frac{100}{80} \times \frac{100}{65}$$

$$\text{soit : } Ca \times P = 3,2 \times \frac{100}{80} \times \frac{100}{65} \times 1240 = 7500$$

Ainsi, les calcifications métastatiques ne peuvent théoriquement se produire que lorsque le produit Ca x P est supérieur à 7500. Le tableau n° II montre que cette éventualité est fréquente. De même, l'association à l'hyperparathyroïdisme secondaire est quasi constante. L'hyperparathyroïdisme, en augmentant la calcémie, joue certainement un rôle favorisant.

Enfin, il faut noter ce paradoxe : d'une part, l'existence de calcifications métastatiques fréquentes au cours de l'ostéodystrophie rénale, et d'autre part la diminution du pouvoir calcifiant au niveau de l'os du sérum de l'urémique.

8°- Signification de l'hypocalcémie

L'hypocalcémie peut être expliquée de différentes façons :

- négativité du bilan calcique ;
- hyperostéoïdose vraie empêchant le transfert du calcium du squelette vers les liquides extra-cellulaires : en effet les sels minéraux détachés des travées normalement calcifiées par l'activité ostéoclasique se déposeraient immédiatement dans l'ostéoïde adjacent. Cette hypothèse expliquerait également la minéralisation incomplète de l'ostéoïde observée histologiquement ou par microradiographie. Elle expliquerait d'autre part, l'ostéosclérose survenant après traitement par de fortes doses de vitamine D qui positiveraient le bilan calcique et permettraient ainsi la calcification complète de l'ostéoïde en excès.

- Une dernière hypothèse a été formulée nous l'avons vu, par STANBURY, celle d'un hypoparathyroïdisme relatif, cette "inefficacité" de la parathormone pourrait s'expliquer par l'interaction entre vitamine D et parathormone actuellement démontrée expérimentalement par de nombreux auteurs (164, 81, 165, 79, 166, 39.)

Tous ces travaux ont en effet démontré que la vitamine D était nécessaire à l'action physiologique de la parathormone au niveau de l'intestin et au niveau de l'os.

T R A I T E M E N T

La vitamine D constitue le traitement fondamental de l'ostéodystrophie rénale.

Les études cliniques et les bilans calciques (42, 199, 115) l'ont largement démontré.

Le produit le plus souvent utilisé est le Calciférol (vitamine D_2). Cependant DENT et coll. (42) ont traité leurs sujets avec le dihydro-tachystérol (AT 10) et leurs études préliminaires avec la vitamine D_2 ou la vitamine D_3 (cholécalciférol) ont montré une efficacité sensiblement voisine.

Ces substances ont une activité standardisée par test biologique : activité antirachitique chez le rat : 1 mg de vitamine D2 ou de vitamine D3 correspondant à 40.000 unités internationales.

Le traitement doit être entrepris sous couvert de bilans calciques quotidiens puisque l'effet thérapeutique initial est une diminution du calcium fécal.

Les doses quotidiennes nécessaires sont extrêmement variables selon les patients : 0,5 à 1,5 mg sont suffisants pour DENT ; 6,25 mg sont quelquefois insuffisants pour STANBURY.

Un des effets les plus précoces du traitement est l'augmentation de la phosphatémie (42, 199, 211). Quoi que l'hyperphosphorémie puisse survenir avant la constitution du bilan calcique positif et en l'absence de bilan quotidien cette hyperphosphorémie peut servir de guide thérapeutique.

Le résultat clinique le plus précoce est la diminution des douleurs osseuses qui peut apparaître après quelques semaines.

La guérison radiologique de l'ostéomalacie demande habituellement un délai identique.

L'ostéosclérose peut, nous l'avons vu, se démasquer secondairement.

Quoiqu'il existe toujours une discrète augmentation du produit Ca x P lorsque la vitamine D est donnée à doses efficaces, il est des cas où la déminéralisation est corrigée sans modification de la calcémie ni du produit Ca x P.

L'ascension de la calcémie ne constitue donc pas un élément constant de la guérison.

Par contre, l'ascension de la calcémie, représente le critère de surveillance majeure pour la détection d'une intoxication à la vitamine D. Les dangers de surdosage chez de tels patients sont importants à connaître. L'aggravation de l'insuffisance rénale chronique pouvant apparaître rapidement. Les signes d'intoxication sont ici représentés par : l'anorexie, l'asthénie, la soif, mais surtout l'ascension de l'azotémie et une hypercalcémie : les chiffres de 100 à 105 mg/l pouvant constituer le signe d'alarme.

Il faut connaître par ailleurs l'effet cumulatif et l'action prolongée de la vitamine D. La demi-vie de l'activité vitamine D après doses de charge étant, nous l'avons vu, pour STANBURY et LUMB (198) de l'ordre de six mois.

Si la guérison est obtenue, la dose quotidienne de vitamine D nécessaire est souvent peu importante, pour DENT les dosages de l'ordre de 0,25 mg d'AT10 chaque jour ou tous les deux jours sont suffisants, STANBURY rapporte même un cas où le patient se maintint en rémission durant plusieurs mois après arrêt complet de la vitamine D.

Dans tous les cas il est indispensable d'entreprendre ce traitement en milieu hospitalier sous surveillance biologique et radiologique régulière et si possible comportant des bilans phosphocalciques quotidiens.

La ration calcique quotidienne habituelle peut être suffisante, un régime hypercalcique entraîne un bilan calcique nettement plus positif, mais pour une même dose de vitamine D l'augmentation de la calcémie peut être beaucoup plus importante, voire dangereuse.

Lorsqu'existe une hyperphosphorémie importante et un produit Ca x P nettement augmenté, le risque d'aggravation de l'augmentation de la phosphorémie et le danger de survenue de calcifications métastatiques peut être prévenu par l'administration de gel d'alumine hydratée afin de réduire l'absorption intestinale des phosphates.

La correction de l'acidose métabolique constitue plus un traitement de l'insuffisance rénale elle-même qu'un traitement véritablement efficace de l'ostéodystrophie rénale. Les médications utilisées sont habituellement le citrate de sodium ou de potassium ou les bicarbonates.

Les indications de la parathyroïdectomie sub-totale ont été codifiées par ANDERSON et coll. (5)

- ostéopathie à type d'ostéïte fibreuse ;
- inefficacité du traitement par la vitamine D à doses optimales ;
- altération modérée de la fonction rénale compatible avec une survie de plusieurs années;

WEBSTER (211) ajoute deux critères :

- calcémie supérieure à la normale ;
- citratémie élevée.

Après l'intervention, le risque d'hypocalcémie doit être prévenu par la calcithérapie intra-veineuse. Le traitement par la vitamine D sera ensuite repris.

C O N C L U S I O N S

L'étude de 9 cas d'ostéodystrophie rénale recueillis à la Clinique Médicale de l'Hôpital Lariboisière (Pr de SEZE) et de 3 cas étudiés grâce à l'obligeance du Pr G. RICHET, nous a permis de confronter ces observations avec celles de la littérature.

De cette étude se dégagent les faits suivants :

1°- Les altérations osseuses histologiques de l'insuffisance rénale chronique sont d'une extrême fréquence, par contre les manifestations cliniques et radiologiques de l'ostéopathie sont très rares.

2°- La durée de l'insuffisance rénale semble être un facteur important de la constitution des altérations osseuses. Le type de la néphropathie ne semble jouer un rôle que dans la mesure où elle réalise une insuffisance rénale longtemps tolérée.

3°- La symptomatologie clinique est faite de douleurs profondes, diffuses, uniquement mécaniques, siégeant dans la profondeur de l'os et plus particulièrement au niveau du bassin et du rachis.

4°- La radiographie révèle plusieurs types d'altérations :

- quelquefois une déminéralisation isolée qui peut être d'aspect ostéoporotique ;
- le plus souvent des fissures osseuses réalisant un syndrome de LOOSER MILKMANN témoignant d'une ostéomalacie ;
- rarement des lacunes et des signes de résorption osseuse sous-périostée évoquant une hyperparathyroïdie ;
- quelquefois une ostéosclérose généralisée ou localisée, notamment aux vertèbres ;

- il arrive que ces lésions radiologiques soient associées en proportion variable.

5°- Les lésions histologiques sont diverses, il s'agit :

a- de bordures ostéoïdes souvent très épaisses confirmant un syndrome ostéomalacique ;

b- de fibro-ostéoclasie plus ou moins prononcée évoquant une hyperactivité parathyroïdienne ;

c- plus rarement d'ostéosclérose ou au contraire d'ostéoporose ;

d- enfin il est des lésions complexes où s'associent des bordures ostéoïdes et la fibro-ostéoclasie ;

e- les calcifications métastatiques des parties molles ne sont pas rares.

6°- Le syndrome biologique comprend :

- les signes classiques de l'insuffisance rénale chronique, notamment l'anémie et la baisse habituelle mais hon constante de la réserve alcaline, par contre l'hypertension artérielle est habituellement discrète, voire absente ;

- les altérations phosphocalciques sont dominées par l'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie. L'hypocalcémie est sans rapport avec le degré d'insuffisance rénale, de même qu'avec le degré de chute de la réserve alcaline. L'hyperphosphorémie semble refléter plus fidèlement l'importance du déficit rénal.

- L'activité phosphatasique est variable ;

- Les études des bilans montrent un bilan calcique habituellement négatif en rapport avec une augmentation considérable du calcium foecal.

7°- La physiopathologie de l'insuffisance rénale chronique reste extrêmement obscure.

A- Certains faits semblent acquis

a- La carence d'absorption intestinale du calcium a été démontrée par les études métaboliques et isotopiques et confirmée expérimentalement.

b- L'hyperplasie des parathyroïdes a été très souvent constatée anatomiquement et reproduite expérimentalement.

c- Cependant cette hyperplasie n'est pas constante et l'augmentation du volume d'une glande endocrine ne signifie pas formellement une augmentation de sa secrétion. De plus, le diagnostic différentiel entre hyperparathyroïdisme primitif avec insuffisance rénale secondaire et hyperparathyroïdisme secondaire à l'insuffisance rénale est pratiquement impossible.

d- L'activité vitaminique D du sérum des urémiques est normale.

e- Cependant, le pouvoir calcifiant du sérum est nettement diminué.

B- Ces 4 faits ne peuvent à eux seuls expliquer les lésions osseuses de l'ostéodystrophie rénale.

- L'hypocalcémie a été longtemps considérée comme facteur déterminant de l'ostéomalacie. Cependant, des études récentes ont montré qu'une carence calcique isolée sans carence vitaminique D ne pouvait constituer une ostéomalacie mais plutôt une ostéoporose.

- La fibro-ostéoclasie semble liée à l'hyperfonctionnement parathyroïdien. Mais ce dernier n'a pu être démontré de façon formelle en l'absence de dosage valable de la parathormone.

- La diminution du pouvoir calcifiant du rein chez l'urémique est certainement liée à un ou plusieurs facteurs "X". Parmi ces facteurs : la baisse de la réserve alcaline a été invoquée. En fait, aucune explication n'est actuellement satisfaisante. Chacune représente une hypothèse de travail.

8°- Dans ces conditions le traitement reste décevant :

- il est surtout représenté par la correction des troubles électrolytiques, notamment la tendance à l'acidose ;
- la vitamine D à fortes doses, semble positiver les bilans et amener dans certains cas la guérison radiologique.

Cependant, les variations individuelles de sensibilité au calciférol à fortiori lorsqu'existe une insuffisance rénale chronique, doivent inciter à la plus grande prudence.

VU : LE PRESIDENT

S. de SEZE

VU : LE DOYEN

BROUET

VU : LE RECTEUR

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1- ADAMS P.H., CHALMERS T.M., PETERS M., RACK J.H., TRUSCOT B. Mc M. - Primary chief cell hyperplasia of the parathyroïd glands.
Ann. Intern. Med., 1965, 63, 454.

2- AITKEN R.E., KERR J.L., LLOYD H.M. - Primary hyperparathyroïdism with osteosclerosis and calcification in articular cartilage.
Amer. J. Med., 1964, 37, 813.

3- ALBRIGHT F., DRAKE T.G., SULKOWITCH H.W. - Renal osteitis fibrosa cystica, report of a case with discussion of metabolic aspects.
Bull. Johns Hopk. Hosp., 1937, 60, 377.

4- ANDERSON W.A.D. - Hyperparathyroïdism and renal disease.
Arch. Path., 1939, 27, 753.

5- ANDERSON W.W., MANN J.B., KENYON N., FARRELL J.J., HILLS A.G. - Subtotal parathyroïdectomy in azotaemic renal osteodystrophy.
New England J. Med., 1963, 268, 575.

6- AURBACH G.D., POTTS J.T. - The parathyroïds.
Advances Metab. Dis., 1964, 1, 45.

7- BAIRD M.L. - The renal association azotaemic osteodystrophy.
Lancet, 1957, 272, 253.

8- BAIRD M.L., LEES F. - Renal osteodystrophy in adults.
Arch. Intern. Med., 1956, 98, 16.

9- BAKER B.L. - The structural response of the parathyroïd glands to ureteral ligation or bilatéral nephrectomy.
Anat. Rec., 1945, 93, 125.

10- BALL J. - Morbid anatomy of renal osteodystrophy.
J. Bone Jt. Surg., 1960, 42-B, 158.

11- BARKER E.S. - Physiologic and clinical aspect of magnesium metabolism.
J. Chron. Dis., 1960, 11, 278.

12- BERGSTRAND H. - Ostitis fibrosa generalisata Recklinghausen mit pluriglandulärer Affektion der innersekretorischen Drüsen und röntgenolisch nachweisbarem Parathyreoideatumor.
Acta med. scand., 1931, 76, 128.

13- BERNER A. - Les ostéodystrophies d'origine rénale (étude systématique du squelette dans 138 cas de maladies rénales). Helv. med. Acta, 1944, 11, 741 et 961.

14- BEVERIDGE B., VAUGHAM B.F., WALTERS M.N.I. - Primary hyperparathyroïdism and secondary renal failure with osteosclerosis. J. Fac. Radiol., 1959, 10, 197.

15- BROOKFIELD R.W., RUBIN E.L., ALEXANDER M.K. - Osteosclerosis in renal failure. J. Fac. Radiol., 1955, 7, 102.

16- CAMERINI F., MANFREDI F. - L'osteodistrofia sclerotica nell' insufficienza renale cronica. Radiol. Med., Torino, 1961, 47, 1059.

17- CARE A.D., KEYNES W.M. - The role of parathyroid hormones in the absorption of Ca, Mg from the small intestine. Proc. roy. soc. Med., 1964, 57, 867.

18- CARLSSON A. - Tracer experiments on the effect of vitamin D on the skeletal metabolism of calcium and phosphorus. Acta Physiol. Scand., 1952, 26, 212.

19- CARLSSON A., LINDQUIST B. - Comparison of intestinal and skeletal effects of vitamin D in relation to dosage. Acta physiol. scand., 1955, 35, 53.

20- CARLSSON A. - The effect of vitamin D on the absorption of inorganic phosphate. Acta physiol. scand., 1954, 31, 301.

21- CASE RECORDS OF THE MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL - Chronic renal disease and hypercalcemia. New Engl. J. Med., 1963, 268, 943.

22- CASTLEMAN B., MALLORY T.B. - Parathyroïd hyperplasia in chronic renal insufficiency. Amer. J. Path., 1937, 13, 553.

23- CHIARINI P., BIGAZZI P.L., MATASSI L., GALETTI R. - Effetti dell'infusione endovenosa di calcio sulla escrezione renale dei fosfati in corso di nefropatie bilaterali. Minerva Nefrol., 1964, 11, 105.

24- CHIARINI P., MATASSI L., BIGAZZI P.L., GALETTI R. - Studio dell'escrezione renale dei fosfati prima e dopo carico di ormone paratiroideo in soggetti normali ed in nefropazienti.
Minerva nefrol., 1964, 11, 95.

25- CHODACK P., DERMAN H., KANTROVITZ A.R. - Primary hyperparathyroïdism and coexistent parathyroïd hyperplasia secondary to independent renal lesion some diagnostic radiologic features.
New York State J. Med., 1962, 62, 3615.

26- CLAIREAUX A.E. - Renal osteodystrophy.
J. Path. Bact., 1953, 65, 291.

27- CLINICOPATHOLOGICAL CONFERENCE -
Amer. J. Med., 1956, 21, 117.

28- COHEN M.B., GONICK H.C., COBURN J.W., RUBINI M.E. - Calcium metabolism in renal failure.
Clin. Rev., 1964, 12, 122.

29- COURT A. - Contribution à l'étude des décalcifications osseuses au cours des néphrites de l'adulte. Les ostéodystrophies rénales.
Thèse méd., Lyon, 1943.

30- CRAVEN J.D. - Renal glomerular osteodystrophy.
Clin. Radiol., 1964, 15, 210.

31- CRAWFORD T., DENT C.E., LUCAS P., MARTIN N.H., NASSIM J.R. - Osteo-sclerosis associated with chronic renal failure.
Lancet, 1954, 2, 981.

32- CRAWFORD R.L., LAZERTE G.D. - Chronic renal disease with secondary hyperparathyroïdism.
Arch. Intern. Med., 1955, 96, 818.

33- CRONQUIST S. - Renal osteonephropathy.
Acta Radiol., 1961, 55, 17.

34- CROSNIER J., V. YPERSELE de STRIHOU Ch. - Troubles du métabolisme calcique dans l'insuffisance rénale.
Actual. Néphrol. Hôp. Necker, 1960, 9, Flammarion, éd.

35- CURTIS L.E., FELLER A.E. - Hyperparathyroïdism with calcinosis and secondary to renal disease : report of a probable case.
Ann. Intern. Med., 1942, 17, 1005.

36- DAVIES D.R., DENT C.E., WILLCOY A. - Hyperparathyroidism and steatorrhea.
Brit. Med. J., 1956, 2, 1133.

37- DAVIS J.G. - Osseous radiological findings of chronic renal insufficiency.
Radiology, 1953, 60, 406.

38- DECOULX P., VANDENDORP F., BONTE G., - Ostéite fibrokystique d'origine rénale.
Rev. Orthop., 1945, 31, 60.

39- DE LUCA H.F., ENGSTROM G.W., RASSMUSSEN H. - The action of vitamin D and parathyroid hormone in vitro on Calcium uptake and release by kidney mitochondria.
Proc. Nat. Acad. Sci., 1962, 48, 1604.

40- DENT C.E. - Discussions on the diagnosis of hyperparathyroïdism.
Proc. roy. soc. Med., 1961, 54, 639.

41- DENT C.E., HODSON C.J. - General softening of bone due to metabolic causes. II. Radiological changes associated with certain metabolic bone diseases.
Brit. J. Radiol., 1954, 27, 605.

42- DENT C.E., HARPER C.M., PHILPOT G.R. - The treatment of renal glomerular osteodystrophy.
Quart. J. M., 1961, 30, 1.

43- DENT C.E. - Some problems of hyperparathyroïdism.
Brit. Med. J., 1962, 2, 1419.

44- DOWDLE E.B., SCHACHTER D., SCHENKER H. - Requirement of vitamin D for the active transport of Ca by the intestine.
Amer. J. Physiol., 1960, 198, 269.

45- DOWNS R.S., SCOTT V. - Hyperparathyroïdism with adenoma causing renal failure and secondary hyperparathyroïdism. Report of a case.
Arch. Intern. Med., 1941, 67, 658.

46- DRESKIN E.A., FOX T.A. - Adult renal osteitis fibrosa with metastatic calcifications and hyperplasia of one parathyroïd gland.
Arch. Intern. Med., 1950, 86, 53.

47- EDITORIAL - Renal osteodystrophy.
New Engl. J. Med., 1963, 268, 617.

48- EGER W. - Die Experimentelle osteitis fibrosa generalisata und ihre Stellung zur renalen Rachitis.
Klin. Wschr., 1941, 20, 353.

49- EISENBERG E., BARTHOLOW P.V. - Reversible calcinosis cutis calciphylaxis in man.
New Engl. J. Med., 1963, 268, 1216.

50- ELLIS K., HOCHSTIM R.J. - Skull in hyperparathyroïd bone disease.
Amer. J. roentgenol., 1960, 83, 732.

51- ENELL H. - Renal osteodystrophy. Pathological anatomical account.
Acta med. scand., 1948, 130, 500.

52- EPSTEIN F.H. - Calcium and the Kidney.
J. Chronic Dis., 1960, 11, 255.

53- EVERETT N.B., SIMMONDS B.S. - The distribution and excrétion of S35 Sodium Sulfate in the Albino rat.
Arch. Bioch. Bioph. 1952, 35, 152.

54- FANCONI A., ROSE G.A. - The ionised, complexed and protein bound fractions of Ca in plasma. An investigation of patients with various diseases which affect calcium metabolism with an additional study of the role of calcium ions in the prevention of tetany.
Quart. J. Med., 1958, 27, 463.

55- FELTS J.H., WHITLEY J.E., ANDERSON D.D., CARPENTER H.M., BRADSHAW H.H. - Medical and surgical treatment of azotemic osteodystrophy.
Ann. Intern. Med., 1965, 62, 1272.

56- FIELD M.H., REISS E. - Factors influencing phosphate reabsorption in renal insufficiency and parathyroïd disease.
Clin. Research. I959, 7, 389.

57- FINDLEY T., MOORE J.D., BRACKNEY E.L. - Subtotal parathyroïdectomy for renal hyperparathyroïdism.
Lancet, 1961, 2, 1150.

58- FLETCHER R.F., JONES J.H., MORGAN D.B. - Bone disease in chronic renal failure.
Quart. J. Med., 1963, 32, 321.

59- FOLLIS R.H. - Renal rickets and osteitis fibrosa in children and adolescents.
Bull. Johns Hopk. Hosp., 1950, 87, 593.

60- FOLLIS R.H., JACKSON D.A. - Renal osteomalacia and osteitis fibrosa in adults.
Bull. Johns Hopk. Hosp., 1943, 72, 232.

61- FORDHAM C.C., WILLIAMS T.F. - Brown tumor and secondary hyperparathyroïdism.
New Engl. J. Med., 1963, 269, 129.

62- FREDERICH A. - Vitamine D. - métabolisme. Action physiologique et pharmacodynamique.
Path. et Biol., 1965, 13, 434.

63- FRITZ G.E., BRINES O.A. - The cell type of secondary parathyroïd hyperplasia.
Amer. J. Path., 1951, 27, 265.

64- GALLETTI R., CHIARINI P., MATASSI L., BIGAZZI P.L. - Comportamento dell'escrezione renale dei fosfati in corso di nefropatie bilaterale di diversa gravita.
Minerva Nefrol., 1964, 11, 101.

65- GERSHBERG H., MARI S., S PAUL H. - The one hour response to parathyroïd extract in hyperparathyroïdism and renal disease
Metabolism. 1966, 15, 206.

66- GILMOUR J.R., MARTIN J.W. - The weight of the parathyroid glands.
J. Path. Bact., 1937, 44, 431.

67- GILMOUR J.R. - The parathyroid glands and skeleton in renal disease.
New York-Oxford Univ. Press, 1947, 30 et 47.

68- GINZLER A.M., JAFFE H.L. - Osseous Findings in chronic renal insufficiency in adults.
Amer. J. Path., 1941, 17, 293.

69- GLANVILLE H.J., BLOOM R. - Case of renal tubular osteomalacia (Dent, type 2) with later development of autonomous parathyroïd tumours.
Brit. Med. J., 1965, 5452, 26.

70- GLASGOW J.E., ROBINSON A.W. - Sub periosteal bone resorption in hyperparathyroidism.
Brit. J. Radiol., 1955, 28, 381.

71- GOLDBERG E., TORACK M.M. - Combined primary and secondary hyperparathyroïdisms. Two cases reports and review.
Ann. Intern. Med., 1960, 52, 87.

72- GOLDEN A., CANARY J.J., KERWIN D.M. - Concurrence of hyperplasia and neoplasia of the parathyroïd glands.
Amer. J. Med., 1965, 38, 562.

73- GOLDMAN R., BASSETT S.H. - Phosphorus excretion in renal failure.
J. Clin. Invest. 1954, 33, 1623.

74- GOODMAN A.D., LEMANN J., LENNON E.J., RELMAN A.S. - Production, excrétion and net balance of fixed acid in patients with renal acidosis.
J. Clin. Invest. 1965, 44, 495.

75- HAM A.W., LITTNER N., DRAKE T.G.H., ROBERTSON E.K., TISDALL F.F. - Physiological hypertrophy of the parathyroïds. Its cause and its relation to rickets.
Amer. J. Path., 1940, 16, 277.

76- HAMBURGER J., RICHET G., CROSNIER J., FUNCK BRENTANO J.L., ANTOINE B., DUCROT H., MERY J.P., MONTERA H. de - Néphrologie, vol. I, p. 479, 1966. Flammarion, éd. Med.

77- HAMBURGER J., RICHET G., CROSNIER J., FUNCK-BRENTANO J.L. - L'insuffisance rénale. Encyclopédie d'urologie, tome IV, p. 191 et 253,
(Berlin, Gottingen, Heidelberg, 1962, Springer-Verlag, éd.)

78- HAMPERL H., WALLIS K., Ueber Renale Rachitis und renalen Zwergwuchs
Virch. Arch., 1933, 288, 119.

79- HARRISON H.C., HARRISON H.E., PARK E.A. - Vitamin D and citrate metabolism. Effect of vitamin D in rats fed diets adequate in both Calcium and Phosphorus.
Amer. J. Physiol., 1958, 192, 432.

80- HARRISON H.E., HARRISON H.C. - Transfer of Ca45 accross intestinal wall in vitro, in relation to action of vitamin D and Cortisol.
Amer. J. Physiol., 1960, 199, 265.

8I- HARRISON H.E., HARRISON H.C. - The interaction of vitamin D and parathyroid hormone on Calcium and Magnésium homéostasis in the rat.
Metabolism, 1964, 13, 952.

82- HARRISON H.E., HARRISON H.C. - Vitamin D. and permeability of intestinal mucosa to calcium.
Amer. J. Physiol., 1965, 208, 370.

83- HAUST M.D., LANDING B.H., HOLMSTRAND K, CURRARINO G., SMITH B.S. - Osteosclerosis of renal disease in children Comparative pathologic and radiographic studies. Amer. J. Path., 1964, 44, 141.

84- HELLMAN D., BAIRD R., BARTTER F.C. - Relationship of maximal tubular phosphate reabsorption to filtration rate in the dog. Amer. J. Physiol., 1964, 207, 89.

85- HELLMAN D., BAIRD R., BARTTER C. - Relationship of maximal tubular phosphate reabsorption to dietary phosphate in the dog. Amer. J. Physiol., 1964, 207, 97.

86- HERBERT F.K., MILLER H.G., RICHARDSON G.O. - Chronic renal disease secondary parathyroid hyperplasia. Decalcification of bone and metastatic calcifications. J. Path. Bact., 1941, 53, 161.

87- HIGHMAN W.J., HAMILTON B. - Hyperparathyroïdism secondary to experimental renal insufficiency. Arch. Path., 1938, 26, 1029.

88- JACKSON R., MUNKITTRICK R. - Secondary hyperparathyroïdism with metastatic calcification in chronic renal disease. Canad. Med. Ass. J., 1962, 87, 745.

89- JOINER C.L., THORNE M.G. - On the occurrence of skeletal disorders in cases of long standing renal failure. Guy's hosp. Reports, 1953, 102, 1.

90- KARANI S. - Secondary hyperparathyroïdism. Primary renal failure. Proc. Roy. Soc. Med., 1955, 48, 527.

91- KAYE M., PRITCHARD J.E., HALPENNY G.W., LIGHT W. - Bone disease in chronic renal failure with particular reference to osteosclerosi. Medicine, 1960, 39, 157.

92- KAYE M. - Mineral analysis of the fourth lumbar vertebra in health and renal failure. J. Clin. Invest., 1964, 43, 1367.

93- KESSNER D.M., EPSTEIN F.H. - The effect of uremia on the gastro-intestinal transport of calcium. Clin. Res., 1963, 11, 245.

94- KESSNER D.M., EPSTEIN F.H. - Effect of renal insufficiency on gastro-intestinal transport of calcium.
Amer. J. Physiol., 1965, 209, 141.

95- KODICEK E. - Metabolic studies on Vitamin D. - Ciba fundation Symposium on bone structure and metabolism, London, 1956, p. 175.

96- KOWARSKI - Cité par Lestradet.

97- KRANE S.M., ROTH S.I. - Renal failure with bony abnormalities Case record of the Massachusetts General Hospital.
New. Engl. J. Med., 1965, 273, 1328.

98- KYLE L.H., CANARY J.J., MINTZ D.H., LEON A. - Inhibitory effects of induced hypercalcemia on secretion of parathyroid hormone.
J. Clin. Endocr. and Metab., 1962, 22, 52.

99- LALLI A.F., LAPIDES J. - Osteosclerosis occurring in renal disease.
Amer. J. Roentgenol., 1965, 93, 924.

100- LARCAN A., RAUBER G., STREIFF F. - L'atteinte osseuse au cours des insuffisances rénales chroniques
- étude par trépano-ponction
- étude préliminaire.
J. Urol. Nephro., 1963, 69, 594.

101- LAUFER G. - Contribution à l'étude du métabolisme phosphocalcique au cours des insuffisances rénales.
Thèse, 96 p., Lyon, 1959, Agel, éd.

102- LAVAL-JEANTET M., MATRAJT H., JUSTER M. - Microradiographie et microdensitométrie de l'ostéomalacie. in symposium international sur l'ostéomalacie.
Tours Sept. 1965 (Masson et Cie Ed. Paris).

103- LAVENDER A.R., PULLMAN T.N. - Changes in inorganic phosphate excrétion induced by renal arterial infusion of calcium.
Amer. J. Physiol., 1963, 205, 1025.

104- LEMAY M. - Subtotal parathyroïdectomy in renal ostéodystrophy.
New Engl. J. Med., 1963, 268, 1419.

105- LEMANN J., LENNON E.J., GOODMAN A.D., LITZOW JR., RELMAN A.S The net balance of acid in subjects given large loads of acid or alkali.
J. Clin. Invest., 1965, 44, 507.

I06- LESTRADET H. - Le rachitisme de la glomérulo-néphrite chronique.
Laval médical (Québec), 1963, 34, 954.

I07- LESTRADET H., FREDERICH A., RODRIGUEZ SORIANO J. - L'hypersulfatémie n'est-elle pas la cause des ostéodystrophies de l'Insuffisance Renale Chronique.
Presse Médic. 1962, 70, 211.

I08- LEVIN R.T., GENOVESE D.G. - Report of a case of long standing renal insufficiency with extensive metastatic calcifications.
(Renal osteitis fibrosa). Amer.J. Roentgenol., 1950, 64, 423.

I09- LICHTWITZ A., SEZE S. de, PARLIER R., HIOCO D., BORDIER Ph.
La calciurie dans les néphropathies.
Presse Méd., 1958, 66, 2I05.

II0- LICHTWITZ A., SEZE S. de, PARLIER R., HIOCO D., BORDIER Ph. STRAUSS M. - Les explorations fonctionnelles du squelette dans les néphrites rétentionnelles sans lésions osseuses apparentes.
Sem. Hôp. Paris, 1958, 34, 346.

III- LICHTWITZ A., SEZE S. de, HIOCO D., BORDIER Ph., PARLIER R. STRAUSS M. - le métabolisme phospho-calcique dans les néphrites avec lésions du squelette.
Sem. Hôp. Paris, 1958, 34, 9I5.

II2- LICHTWITZ A., SEZE S. de, PARLIER R., HIOCO D., BORDIER Ph. STRAUSS M. - Physiopathologie des modifications phospho-calciques et des lésions osseuses dans les néphropathies glomérulaires.
Sem. Hôp. Paris, 1958, 34, 206I.

II3- LICHTWITZ A., SEZE S. de, PARLIER R., HIOCO D., BORDIER Ph.
L'hypocalciurie stigmate révélateur de l'insuffisance glomérulaire.
Presse Méd. 1960, 68, 167.

II4- LICHTWITZ A., SEZE S., de, PARLIER R., HIOCO D., BORDIER Ph
L'hypocalciurie glomérulaire.
Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 1960, 76, 98, 119 et 137.

II5- LICHTWITZ A., PARLIER R. - Calcium et maladies métaboliques de l'os.
Vol. 3, p. 199, Expansion Scient. Franc. I964.

116- LICHTWITZ A. - Le dépistage précoce de l'insuffisance rénale grâce à la réduction du Ca urinaire.
Rev. Prat. Paris, 1961, 11, 923.

117- LIEVRE J.A. - Ostéose parathyroïdienne.
Presse Méd., 1955, 63, Atlas de Radiologie Clinique n° 4I.

118- LIEVRE J.A., CAMUS J.P. - L'ostéodystrophie de l'opération de Coffey.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1962, 113, 373.

119- LIEVRE J.A., CAMUS J.P. - L'hyperparathyroïdisme secondaire.
Actualités Endocrinologiques, 3ème série, Paris, 1962, Expansion Scient., éd., p. I87.

120- LIEGEOIS F., DERIVAUX J. - Hypertrophie parathyroïdienne et néphrite chronique chez le chien.
Compte rendu Soc. biol., 1946, 140, 1143.

121- LIU SH., CHU H.I. - Studies of calcium and Phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dihydrotachysterol.
(AT.IO) and iron. Medicine, 1943, 22, 103.

122- LUCAS R.C. - Renal osteodystrophy.
Lancet, 1883, 1, 993.

123- LUMB F.H. - Pain in renal osteodystrophy.
Proc. Roy. Soc. Med., 1957, 50, 373.

124- LUTWAK L. - Renal dysfunction leading to demineralization.
New York State J. Med., 1963, 63, 3557.

125- Mc DONALD S.J., CLAKSON E.M., WARDENER H.E. de - The effect of a large intake of Ca citrate in normal subjects and patients with chronic renal failure.
Clin. Science, 1964, 26, 27.

126- Mc PHAUL J.J., Mc INTOSH D.A., HAMMOND W.S., PARK O.K. - Autonomous secondary (renal) parathyroïd hyperplasia.
New England J. Med., 1964, 271, 1342.

127- MACH R.S., RUTISHAUSER E. - Les ostéodystrophies rénales. Etude expérimentale et anatomo-clinique des lésions osseuses au cours des néphrites.
Helv. Med. Acta, 1937, 4, 423.

128- MACH R.S., RUTISHAUSER E. - Un cas d'ostéodystrophie rénale chez l'adulte.
Soc. Méd. Hôp. Paris, 1938, 11, 450.

129- MATRAJT H., HIOCO D. - Solochrome cyanine as an indicator dye of bone morphology.
Stain Technology, 1966, 41, 97.

130- MILHAUD G., AUBERT J.P., BOURRICHON J. - Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide du Ca45. I. Absorption du Calcium au cours de la digestion.
Path. Biol., 1961, 9, 1761.

131- MORGAN A.D., Mac LAGAN N.F. - Renal disease in hyperparathyroïdism.
Amer. J. Path., 1954, 30, 1141.

132- MORRIN P.A.F. - Phosphate excretion in chronic uremia, with observations on the effect of intraveinous infusion of calcium.
Metabolism, 1965, 14, 674.

133- MORRIN P.A.F., GEDNEY W.B., REISS E. - Phosphate homeostasis : sensitivity of parathyroid-mediated response of renal excretion.
J. Lab. Clin. Med. 1962, 59, 387.

134- MORRISON A.B. - Experimentally induced chronic renal insufficiency in the rat.
lab. Invest., 1962, 11, 321.

135- MITCHELL A.G. - Nephrosclerosis (chronic interstitial nephritis) in childhood ; with special reference to renal rickets.
Amer. J. Dis. Child., 1930, 40, 101 et 345.

136- MUNGER B.L., ROTH S.I. - Cytology of normal Parathyroid glands of man and Virginia Deer. Light and electron microscopic study with morphologic evidence of secretory activity.
J. Cell. Biol., 1963, 16, 379.

137- MUNSON P.L., HISCH P.F., TASHJIAN A.H. - Parathyroïd gland.
Ann. Rev. Physiol., 1963, 25, 325.

138- NATHANSON L., SLOBODKIN M. - Acromio clavicular changes in primary and secondary hyperparathyroïdism.
Radiology, 1950, 55, 30.

139- NICHOLS G., SCHARTUM S., VAES G.M. - Some effects of vitamin D and parathyroïd hormone on the calcium and phosphorus, metabolism of bone in vitro.
Acta Physiol. Scand., 1963, 57, 51.

140- NICHOLS G., ROTH S.I. - Chronic renal disease and hypercalcemia. Case record of the Massachusetts General Hospital.
New Engl. J. Med., 1963, 268, 943.

141- NICHOLSON T.F., SHEPHERD G.W. - The effect of damage to various parts of the renal tubule on the excretion of phosphate by the Dog's kidney.
Canad. J. Biochem., 1959, 37, 103.

142- NICOLAYSEN R. - Studies on the mode of action of vitamin D III. The influence of vitamin D on the absorption of calcium and phosphorus. in the rat.
Biochem. J., 1937, 31, 122.

143- NICOLAYSEN R. - The influence of vitamin D on the absorption of calcium from the intestine of rats. Experiments with isolated loops.
Acta Physiol. Scand., 1951, 22, 260.

144- NOLF V., PAGET M., VINCENT G. - Ostéopathie décalcifiante diffuse et insuffisance rénale chronique.
J. Sci. Méd. Lille, 1963, 81, 94.

145- NORDIN B.E.C. - Primary and secondary hyperparathyroïdism.
Advances in internal med., 1957, 9, 81.

146- NORDMANN R., MARTY A., NORDMANN J. - La Citratémie au cours de l'Insuffisance Rénale.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1959, 4, 454.

147- NORMAN J.S., PERLMAN R., BASTABLE S. - Renal osteodystrophy.
J. Amer. Med. Ass., 1947, 133, 771.

148- NORMAN A.W. - Actinomycin D and the response to vitamin D.
Science, 1965, 149, 184.

149- OLDFELT C.O. - Renal osteodystrophy. Clinical aspect of a case.
Acta Med. Scand., 1948, 130, 489.

150- PAPPENHEIMER A.M., WILENS S.L. - Enlargement of the parathyroïd glands in renal disease.
Amer. J. Path., 1935, 11, 73.

151- PAPPENHEIMER A.M. - The effect of experimental reduction of kidney substantia upon the parathyroid glands and skeleton tissue.
J. Exper. Med., 1936, 64, 965.

152- PATT H.M., LUCKHARDT A.B. - Relationship of a low blood Calcium to parathyroïd Secrétion.
Endocrinology, 1942, 31, 384.

153- PELLEGRINO E.D., BILTZ R.M. - The composition of human bone in uremia.
Medicine, 1965, 44, 397.

154- PLATT H. - Mitotic activity in the parathyroïd glands of the rat following bilateral nephrectomy.
J. Path. Bact., 1950, 62, 383.

155- PLATT H. - Chronic canine nephritis. II. A study of the parathyroïd glands with particular reference to the "Rubber-Jaw" syndrome.
J. Comp. Path., 1951, 61, 188.

156- PLATT H. - Chronic canine nephritis. III. The skeletal system in "Rubber Jaw".
J. Comp. Path., 1951, 61, 197.

157- POUPERT-RAVAULT P., BOUVRET J., JARRICOT F. - Les osteodystrophies rénales de l'adulte.
J. Med. Lyon, 1946, 629, 207.

158- POINSO R., HAWTHORN E., REDON M., VITRY G. - Les ostéodystrophies rénales de l'adulte.
Marseille méd., 1958, 95, 221.

159- POLLACK H., SIEGAL S. - Parathyroïd hyperplasia and calcinosis associated with renal disease.
J. Mount Sinaï Hosp. New-York, 1936, 2, 270.

160- POLLAK V.E., SCHNEIDER A.F., FREUND G., KARK R.M. - Chronic renal disease with secondary hyperparathyroïdism.
Arch. Intern. Med., 1959, 103, 200.

161- POTCHEN E.J., ADELSTEIN S.J., DEALY J.B. - Radio-isotopic localization of the over active human parathyroïd.
Amer. J. Roentgenol., 1965, 93, 955.

162- POSEN S. - Renal osteodystrophy.
Med. J. Australia, 1966, 2, 264.

163- PUGH D.G. - Subperiostal resorption of bone. Roentgenologic manifestation of primary hyperparathyroïdism and renal osteodystrophy.
Amer. J. Roentgenol., 1951, 66, 577.

164- RASSMUSSEN H., DELUCA H., ARNAUD Cl., HAWKER C., V. STEDINGK M. - Relation between vitamin D and Parathormone.
J. Clin. Invest. 1963, 42, 1940.

165- RASSMUSSEN H. - The influence of parathyroïd function upon the transport of calcium in isolated sacs of rat small intestine.
Endocrinology, 1959, 65, 517.

166- RASSMUSSEN H., FISCHER J., ARNAUD C. - Parathyroïd hormone : ion exchange, and mitochondrial swelling.
Proc. Nat. Acad. Sci., 1964, 52, 1198.

167- REIDENBERG M.M., HAAG B.L., CHAMMICK B.J., SHUMAN Ch.R., WILSON T.G.G. - The response of bone to metabolic acidosis in man.
Metabolism, 1966, 15, 236.

168- REISS E., BRICKER N.S., MORRIN P.A.F. - Phosphate reabsorption by the diseased kidney.
Fed. Proc., 1959, 18, 126.

169- REISS E., BRICKER N.S., KIME S.W., MORRIN P.A.F. - Observations on phosphate transport in experimental renal disease.
J. Clin. Invest. 1961, 40, 165.

170- REUTTER von F. - Renale osteopathien.
Schweiz. Med. Wschr., 1964, 94, 861.

171- RICHARDS D.G.B. - Chronic renal disease with secondary hyperparathyroïdism.
Brit. Med. J., 1951, 1, 167.

172- RICHET G., DELZANT J.F., MERILLON H. - Hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale.
J. Urol. Néphrol. 1963, 69, 551.

173- ROTH S.I., MUNGER B.L. - Cytology of adenomatous atrophic and hyperplastic parathyroïd glands of man. Light and electron microscopic study.
Virchows Arch. Path. Anat., 1962, 335, 389.

174- ROTH S.I. - Pathology of parathyroïds in hyperparathyroïdism-Discussion of recent advances in anatomy and pathology of parathyroïd glands.
Arch. Path., 1962, 73, 495.

175- ROYER P. - Le rein et le métabolisme du phosphore.
Cahiers Coll. Méd. Hôp. Paris, 1964, 5, 561.

176- RUBIN M.E., COTTEN M.B., GOMICK H.C., COBURN J.W. - Calcium absorption and turn-over in chronic renal failure. 2ème Congrès Intern. Nephrol., Prague, 26-30 Août 1963.
(Excerpta Medica Foundation, 1964, p. 727).

177- RUTISHAUSER E. - Osteodystrophie néphrogène.
Ann. Anat. Path., 1936. 13, 999.

178- RUTISHAUSER E., FAVARGER P., QUELOZ M. - Gesetzmässige unterchiede in dem Angriffsort und in der Wirkkungsstärke von hormonalen Stoffen, organischen und anorganischen substanzen an den verschiedenen Stellen des Skeletts.
Schweiz. med. Wschr., 1935, 65, 209.

179- SALLIS J.D., DELUCA H.F., RASSMUSSEN H. - Parathyroïd hormone stimulation of phosphate uptake by rat liver mitochondria.
Biochim. Biophys. Res. Commun., 1963, 10, 266.

180- SCHACHTER D., ROSEN S.M. - Active transport of Ca45 by the small intestine and its dependance on vitamin D.
Amer. J. Physiol., 1959, 196, 357.

181- SCHACHTER D., DOWDLE E.B., SCHENKER H. - Active transport of Calcium by the small intestine of the rat.
Amer. J. Physiol., 1960, 198, 263.

182- SCHACHTER D., KIMBEY D.V., SCHENKER H. - Active transport of Calcium by intestine. Action and bioassay of vitamin D.
Amer. J. Physiol., 1961, 200, 1263.

183- SCHARTUM S., NICHOLS G. - Calcium metabolism of bone in vitro. Influence of bone cellular metabolism and parathyroïd hormone.
J. Clin. Invest., 1961, 68, 783.

184- SCHARTUM S., NICHOLS G. - Concerning PH gradients between the extra-cellular compartment and fluids bathing the bone mineral surface and their relation to calcium ion distribution.
J. Clin. Invest., 1962, 41, 1163.

185- SCHLOERB P.R. - The management of uremia by perfusion of an isolated jejunal segment, with observations of the dynamics of water and electrolyte exchange in the human serum.
J. Clin. Invest., 1958, 37, 1818.

186- SCHWARTZ W.B., POLAK A. - Electrolyte disorders in chronic renal disease.
J. Chron. Dis., 1960, 11, 319.

187- SELYE H. - On stimulation of new bone formation with parathormone extract and irradiated ergosterol.
Endocrinology, 1932, 16, 547.

188- SELYE H. - Mechanism of parathyroid hormone action
Arch. Path., 1942, 625, 34.

189- SEZE S. de, RYCKEWAERT A. - Maladie des os et des articulations.
Vol. I, p. 395 g., Flammarion Ed. Med.

190- SMYTH F.S., YEAZELL L.A. - Renal dwarfism, Renal rickets and secondary hyperparathyroïdism.
Clin. Science, 1942, 1, 717.

191- SNAPPER I. - Recklinghausen's disease ; hyperparathyroïdism, parathyroïd hyperplasia secondary to renal failure.
in : Med. Clin. Bone Disease. Interscience Publ. Inc.
N.Y. 1949.

192- SOFFER L.J., COHN C. - Primary and secondary hyperparathyroïdism.
Arch. Intern. Med., 1943, 71, 630.

193- STABLER D.B., LEVIN N.W., RUBENSTEIN A.H., BERK M.E., ABRAHAMS C. - Parathyroïdectomy for hypercalcemic crisis in renal osteodystrophy.
Ann. Intern. Med., 1964, 61, 531.

194- STANBURY S.W. - Azotaemic Renal Osteodystrophy.
Brit. Med. Bul. 1957, 13-57.

195- STANBURY S.W. - Bone complications of renal disease.
In : "Renal disease"
(Ed. Black, D.A.K., Oxford, 1961, p. 508).

196- STANBURY S.W., LUMB G.A., NICHOLSON W.F. - Elective subtotal parathyroïdectomy for renal hyperparathyroïdism.
Lancet, 1960, 1, 793.

197- STANBURY S.W. - Calcium and phosphorus metabolism in chronic renal failure. West European Symposia on clinical chemistry, 1964, Vol. III.
Water and Electrolyte metabolism, 11, 170.

198- STANBURY S.W., LUMB G.A. - The osteomalacia of renal insufficiency.
In Symposium international sur l'ostéomalacie. Tours, sept. 1965 (Masson et Cie Edit).

199- STANBURY S.W., LUMB G.A. - Metabolic studies of renal osteodystrophy. I. Calcium, phosphorus and nitrogen metabolism in rickets, osteomalacia and hyperparathyroïdism complicating chronic uremia and in the osteomalacia of the adult Fanconi syndrome.
Medicine, Baltimore, 1962, 41, 1.

200- SUSSMAN M.L., POPPEL M.H. - Renal osteitis.
Amer. J. Roentgenol. 1942, 48, 726.

201- TALMAGE R.V., ELLIOTT J.R., ENDERS A.C. - Parathyroïd function as studied by continuous peritoneal lavage in nephrectomized rats.
Endocrinology, 1957, 61, 256.

202- TALMAGE R.V. - Studies on the maintenance of serum calcium levels by parathyroïd action on bone and kidney
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1956, 64, 326.

203- TERepka A.R., TORIBARA Y., DEWEY P.A. - The ultrafiltrable calcium of human serum. II. Variations in disease states and under experimental conditions.
J. Clin. Invest., 1958, 37, 87.

204- THOMSON G.R., LEWIS B., BOOTH C.C. - Absorption of vitamin D3-3H in control subjects and patients with intestinal malabsorption.
J. Clin. Invest., 1966, 45, 94.

205- THOMPSON W.S., LEWIS J.J., ALVING A.S. - Physiological changes during perfusion of the isolated intestinal loop in chronic uremia.
J. Lab. Clin. Med., 1952, 39, 69.

206- UEHINGER E. - Avitaminose D und renale osteomalacia.
Schweiz. Med. Wschr., 1955, 22, 521.

207- VALVASSORI G.E., PIERCE R.H. - Osteosclerosis in chronic uremia.
Radiology, 1964, 82, 385.

208- WALSER M. - The separate effects of hyperparathyroïdism, hypercalcemia of malignancy, renal failure and acidosis on the state of Calcium, Phosphorus. and other ions in plasma.
J. Clin. Invest., 1962, 41, 1454.

209- WANG SHAC HSUN - Renal osteodystrophy an analysis of roentgenologic findings of ten cases.
Chinese med. J. 1954, 72, 98.

210- WASSERMAN R.H. - Vitamin D and the intestinal absorption of calcium.
New York J. Med., 1964, 64, 1329.

211- WEBSTER G.D. - Azotaemic renal osteodystrophy.
Med. Clin. North Amer. 1963, 47, 985.

212- WIGLEY J.E.M., HUNTER D. - Calcinosis in a case of chronic nephritis with secondary hyperparathyroïdism.
Proc. roy. Soc. Med., 1945, 38, 141.

213- WILLS M.R., RICHARDSON R.E., PAUL R.G. - Osteosclerotic bone changes in primary hyperparathyroïdism with renal failure.
Brit. Med. J., 1961, 1, 252.

214- WILSON R.E., BERNSTEIN D.S., MURRAY J.E., MOORE F.D. - Effects of parathyroïdectomy and kidney transplantation on renal osteodystrophy.
Amer. J. Surg., 1965, 110, 384.

215- WOLF H.L., DENKO J.V. - Osteosclerosis in chronic renal disease.
Amer. J. Med. Sc., 1958, 235, 33.

216- YENDT E.R., CONNOR T.B., HOWARD J.E. - In vitro calcification of rachitic rat cartilage in normal and pathological human sera with some observations on pathogenesis of renal rickets.
Bull. Johns Hopk. Hosp., 1955, 96, 1.

2I7- ZIMMERMAN H.B. - Osteosclerosis in chronic renal disease. Report of 4 cases associated with secondary hyperparathyroïdism.
Amer. J. Roentgenol. 1962, 88, 1152.

2I8- ZULL J.E., CZARNOWSKA - MISZTAL E., DELUCA H.F. - Actinomycin D. inhibition of vitamin D. action.
Science, 1965, 149, 182.